



**PROYECTO FIN DE CARRERA  
PLAN 2000**

E.U.I.T. TELECOMUNICACIÓN

**TEMA:**

**TÍTULO:**

**AUTOR:**

**TUTOR:**

**Vº Bº.**

**DEPARTAMENTO:**

**Miembros del Tribunal Calificador:**

**PRESIDENTE:**

**VOCAL:**

**VOCAL SECRETARIO:**

**DIRECTOR:**

**Fecha de lectura:**

**Calificación:**

**El Secretario,**

**RESUMEN DEL PROYECTO:**

**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID**

**ESCUELA UNIVERSITARIA DE INGENIERÍA TÉCNICA  
DE TELECOMUNICACIÓN**



**PROYECTO FIN DE CARRERA**

**PREDICTOR PARAMÉTRICO DE  
GLUCOSA SUBCUTÁNEA**

Autor

Carlos García González

Tutor

Agustín Rodríguez Herrero

Dr. Ingeniero de Telecomunicación

Madrid, 2012



# Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a las personas más cercanas a mi, a mis padres Carlos y Mariluz, a mi hermana Laura y a mi novia Eva por estar siempre cerca de mi, su cariño y su apoyo constante me ha dado fuerzas para llegar hasta aquí, donde finaliza una maravillosa etapa de mi vida.

Quiero agradecer muchas cosas a mi tutor Agustín Rodríguez Herrero, en primer lugar la paciencia que ha tenido conmigo, sus ganas de trabajar y ayudarme desde el primer día durante estos dos años que hemos estado juntos trabajando superando dificultades, y ese interés por la bioingeniería que ha despertado en mi, y que voy a continuar estudiando los próximos años de mi vida.

A mis amigos Luis y Edu, que ya eran muy amigos antes de empezar la carrera y que durante ella se convirtieron en algo todavía más. También a mis amigos de toda la vida, porque llevan mucho tiempo aguantándome y me han hecho mejor persona desde que les conozco.

Por supuesto a mis compañeros de clase, que muchos son ya grandes amigos y personas inolvidables para mí, esos largos días de estudio en la biblioteca, esas largas tardes en los laboratorios y todos los grandes momentos que hemos vivido juntos en la cafetería, en los campos de fútbol y fuera de la escuela estos seis años, no se me va a olvidar fácilmente.

También a todos los grandes profesores que he tenido en mi vida, porque que han sabido enseñarme y motivarme, y nunca voy a olvidarme de ellos, en especial a Sor Consuelo, Marisa y Joaquín.

A los profesores de esta escuela que me han enseñado muchísimo, y que gracias a ellos estoy hoy aquí escribiendo mi proyecto de fin de carrera, en especial a Javier Hernández Bermejo, profesor y persona ejemplar, que nos dejó hace dos años, pero que dejó también una huella en mí que me sirve como fuente de inspiración y que siempre va a estar ahí conmigo.



# Índice

1. ANTECEDENTES .....	1
1.1. Justificación del Proyecto .....	1
1.2. La diabetes mellitus .....	3
1.3. Los sistemas de Control en lazo cerrado .....	12
1.4. El modelado del metabolismo de la glucosa .....	16
1.5. Identificación de sistemas .....	18
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	21
2.1. Hipótesis .....	23
2.2. Objetivos .....	24
3. METODOLOGÍA.....	25
3.1. Introducción .....	27
3.2. Identificación.....	31
3.3. Predictor Paramétrico.....	34
3.5. Validación del predictor .....	37
3.6. EXPERIMENTACIÓN.....	37
4. RESULTADOS .....	41
4.1. Introducción .....	43
4.2. Discusión de los resultados .....	55
5. CONCLUSIONES.....	57
5.1. Conclusiones .....	59
6. TRABAJOS FUTUROS .....	61
7. REFERENCIAS.....	65
7.1. Anexo 1: Relación de la frecuencia de corte con el polo del filtro.....	69



# Lista de Figuras

Figura 1. Proceso de control no patológico de la glucosa. ....	5
Figura 2. Izquierda: aparición de hiperglucemia por la no producción de insulina. Derecha: restauración mediante terapia del control metabólico. ....	6
Figura 3. Izquierda: terapia intensiva mediante inyecciones. Derecha: terapia por infusión continua con bomba de insulina. Azul insulina de acción lenta. Roja: insulina de acción rápida.....	9
Figura 4. Glucómetro y gota de sangre capilar situada en la tira reactiva.....	11
Figura 5. La topología muestra un control de la diabetes en lazo cerrado en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina, por lo tanto se lograría que la persona se relajara en cuanto a los cálculos de las dosis de insulina que el paciente realiza habitualmente en CSII. ....	14
Figura 6. Modos de operación de una terapia con insulina. Arriba: lazo abierto (OL). Centro: lazo semicerrado (SCL). Abajo: lazo cerrado (FCL). ....	15
Figura 7. Modelo del sistema glucorregulatorio compuesto por dos submodelos: insulina y glucosa. ....	17
Figura 8. Predictor lineal basado en la velocidad de cambio de la medida de glucosa. ....	28
Figura 9. Definición de error a posteriori y comparativa con el predictor bloqueador de orden cero. ....	29
Figura 10. Retardos acumulados debido a la absorción de la insulina y al transporte de la glucosa. ....	30
Figura 11. Topología del predictor paramétrico. ....	31
Figura 12. El Filtro preprocesador $F_1$ . ....	32
Figura 13. Ejemplo de spline.....	33
Figura 14. Filtro postprocesador $F_2$ . ....	33
Figura 15. Proceso de Identificación: en azul la señal de glucosa medida, en rojo la señal procedente del identificador. ....	43
Figura 16. Zoom entre las muestras 300-400 de la identificación. En azul: la medida de glucosa, en rojo: la señal identificada. ....	44
Figura 17. Proceso de identificación en dos pacientes que contienen alguna calibración. A la izquierda, el paciente DLR#1, a la derecha el paciente SCA#1. ....	45
Figura 18. Predicción a 15 minutos del paciente CPA#1. A la izquierda se muestra la simulación de los tres días, a la derecha un zoom de las muestras 300-400.....	45
Figura 19. Predicción a 30 minutos del paciente CPA#1. A la izquierda se muestra la simulación de los tres días, a la derecha un zoom de las muestras 300-400.....	46
Figura 20. Predicción a 45 minutos del paciente CPA#1. A la izquierda se muestra la simulación de los tres días, a la derecha un zoom de las muestras 300-400.....	46
Figura 21. Efecto en la predicción de una calibración en la medida. Paciente DLR#1, $h=30$ minutos. ....	47
Figura 22. Resultado de la identificación con filtrado preprocesador. ....	48
Figura 23. a) A la izquierda, preprocesado con spline, b) A la derecha, preprocesado con filtro ....	49
Figura 24: Predicción a 45 minutos del paciente DLR#1; a la izquierda, sin tratamiento de estabilidad; a la derecha con tratamiento de estabilidad. ....	53





# Lista de Tablas

Tabla 1. Resultado del RMSE de la identificación ARX(6,6,6) para los cuatro registros de los seis pacientes. ....	44
Tabla 2. Error de predicción RMSE del predictor paramétrico ARX y del predictor ZOH.....	47
Tabla 3. Resultado de la identificación con filtro preprocesador. ....	49
Tabla 4. Resultado de la predicción con filtro preprocesador. ....	49
Tabla 5. Comparativa del error de predicción RMSE con preprocesado por spline y por filtro. ....	50
Tabla 6. Resultado de la predicción con filtro postprocesador .....	50
Tabla 7. Resultado de la predicción con ambos filtros: preprocesador y postprocesador. ....	50
Tabla 8. Resultado de la predicción en función de la frecuencia de corte. ....	51
Tabla 9. Retardo en minutos del sistema completo en función de la frecuencia de corte.....	51
Tabla 10. Resultado de la predicción a 30 minutos con procesado en parámetros (Predictor Estable).....	52
Tabla 11. Error de predicción del Predictor ARX Estable a 45 minutos, comparado con el ARX no estable. ....	52
Tabla 12. Comparativa del resultado de la predicción a 45 minutos para el paciente CPA con el Predictor Estable, con el Predictor Estable y filtro preprocesador, y con el Predictor Estable y ambos filtros. ....	53
Tabla 13. Impacto de considerar menos parámetros $n_b$ . ....	54
Tabla 14. Impacto de considerar $n_b$ más de media hora. ....	54
Tabla 15. Impacto de considerar $n_a$ menor que $h$ . ....	54



# Lista de Símbolos

Por norma general las diferentes magnitudes escalares y vectoriales se presentan en cursiva ( $g$ ,  $G$ ). Los valores estimados de las variables se presentan con un acento circunflejo ( $\hat{a}$ ) y las predicciones referenciando el horizonte de predicción en el instante actual, así  $\hat{g}(t+T|t)$  representa la predicción en el instante  $t$  del valor de la variable  $g$  en  $t+T$ . En general los errores se denotan con la letra  $e$  y el subíndice identifica la naturaleza de las variables que compara, así por ejemplo el error  $e_g$  compara dos señales relativas a la glucosa.

$A$ .....	Polinomio denominador del modelo paramétrico	
$a_i$ .....	Coeficientes del polinomio A	
$B$ .....	Polinomio numerador del modelo paramétrico	
$b_j$ .....	Coeficientes del polinomio B	
$c_j$ .....	Ceros del modelo paramétrico	
$e_m$ .....	Error de la identificación paramétrica .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$
$e_p$ .....	Error de predicción <i>a posteriori</i> .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$
$F_1$ .....	Filtro preprocesador en identificación	
$F_2$ .....	Filtro postprocesador en predicción	
$f_p$ .....	Función del predictor	
$G$ .....	Función de transferencia .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G^+$ .....	Parte invertible de la función de transferencia .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G^-$ .....	Parte no invertible de la función de transferencia .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G_E$ .....	Función de transferencia estable .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G_E^+$ .....	Parte invertible de la función de transferencia estable .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$G_E^-$ .....	Parte no invertible de la función de transferencia estable .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$
$m'$ .....	Ceros inestables del sistema	
$n'$ .....	Polos inestables del sistema	
$g_{sc}$ .....	Medida continua de glucosa subcutánea .....	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
$\hat{g}$ .....	Glucosa estimada por el modelo paramétrico .....	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
$g_1$ .....	Medida de glucosa preprocesada .....	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
$g_2$ .....	Predicción de glucosa postprocesada .....	$\text{mg/dl}$ ó $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
$k, m$ .....	Tiempo discreto	
$M$ .....	Número de medidas por día	
$N$ .....	Número de microinfusiones por día	
$n_a$ .....	Número de coeficientes $a_i$ del polinomio A	
$n_b$ .....	Número de coeficientes $b_i$ del polinomio B	
$n_k$ .....	Número de retardos .....	muestras
$P$ .....	Vector de parámetros del predictor paramétrico, coeficientes $a_i$ y $b_i$	
$h$ .....	Horizonte de predicción .....	muestras
$p$ .....	Función general de predicción	
$p_r$ .....	Polos del modelo paramétrico de paciente	
$q$ .....	Operador retardo	
$S, S_t$ .....	Vector de regresión	
$t$ .....	Tiempo continuo	
$T_{dg}$ .....	Tiempo de retardo del transporte intravenoso a subcutáneo .....	min
$T_{di}$ .....	Tiempo de retardo de la absorción de insulina .....	min
$h$ .....	horizonte de predicción .....	min
$z$ .....	variable compleja de la transformada $z$	



# Lista de Acrónimos

ARX .....	Modelo autorregresivo ( <i>AutoregressiveModel</i> )
CGM .....	Medida continua de glucosa ( <i>ContinuousGlucoseMonitoring</i> )
CL .....	Lazo cerrado ( <i>ClosedLoop</i> )
CSII.....	Infusión continua subcutánea de insulina ( <i>ContinuousSubc. InsulinInfusion</i> )
DIABSIM.....	<i>DIAbetesSIMulator</i>
DIR .....	Requerimientos de insulina diario ( <i>DailyInsulinRequirement</i> )
FCL.....	Lazocerrado complete ( <i>Full-Closed-Loop</i> )
FDA .....	<i>Food and Drug Administration</i>
FT .....	Función de transferencia
GCSM.....	Sistema continuo de medida subc. de glucosa ( <i>Gluc. Contin. Syst. Monitoring</i> )
ICT .....	Terapia convencional intensiva ( <i>IntensiveConventionalTherapy</i> )
IIR .....	Respuesta infinita al impulso ( <i>Infinite Impulse Response</i> )
IMC .....	Control por modelo interno ( <i>InternalModel Control</i> )
IP .....	Ruta IntraPeritoneal
ISE .....	Error cuadrático integral ( <i>Integral Square Error</i> )
ISF .....	Fluidointersticial ( <i>InterStitial Fluid</i> )
IV .....	Vía IntraVenosa
IV-SC .....	Ruta IntraVenosa de infusión y SubCutánea de medida
IOB .....	Insulina en plasma debida al controlador ( <i>Insulin-OnBoard</i> )
IP-SC .....	Ruta IntraPeritoneal de infusión y SubCutánea de medida
IVGTT .....	Test intravenoso de tolerancia a la glucosa ( <i>Intrav.GlucoseTolerance Test</i> )
JDRF .....	<i>Juvenile diabetes Research Foundation</i>
MDI .....	Inyección diaria múltiple ( <i>Multiple Daily Injection</i> )
MIT .....	<i>Massachusetts Institute Technology</i>
MPC.....	Modelo de control predictivo ( <i>ModelPredictive Control</i> )
MRA.....	Control adaptativo por modelo de referencia ( <i>Model Reference Adaptive</i> )
MSE .....	Error cuadrático medio ( <i>Mean Square Error</i> )
OL.....	Lazo abierto ( <i>Open-Loop</i> )
OGTT.....	Test oral de tolerancia a la glucosa ( <i>Oral GlucoseTolerance Test</i> )
PEA .....	Páncreas Endocrino Artificial
PC.....	Ordenador personal ( <i>Personal Computer</i> )
SC.....	Vía SubCutánea
SCL.....	Semilazo cerrado ( <i>Semi-Closed-Loop</i> )
SC-SC .....	Ruta SubCutánea de infusión y SubCutánea de medida
SC-IV .....	Ruta SubCutánea de infusión e IntraVenosa de medida
SC-IP .....	Ruta SubCutánea de infusión e IntraPeritoneal de medida
SD.....	Desviación estándar ( <i>Standard Deviation</i> )



# RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la nula o insuficiente producción de insulina, o la resistencia del organismo a la misma. La insulina es una hormona que ayuda a que la glucosa (por ejemplo la obtenida a partir de los alimentos ingeridos) llegue a los tejidos periféricos y al sistema nervioso para suministrar energía.

Hoy en día la tecnología actual permite abordar el desarrollo del llamado “páncreas endocrino artificial”, que consta de un sensor continuo de glucosa subcutánea, una bomba de infusión subcutánea de insulina y un algoritmo de control en lazo cerrado que calcule la dosis de insulina requerida por el paciente en cada momento, según la medida de glucosa obtenida por el sensor y según unos objetivos.

El mayor problema que presentan los sistemas de control en lazo cerrado son los retardos, el sensor de glucosa subcutánea mide la glucosa del líquido intersticial, que representa la que hubo en la sangre un tiempo atrás, por tanto, un cambio en los niveles de glucosa en la sangre, debidos por ejemplo, a una ingesta, tardaría un tiempo en ser detectado por el sensor. Además, una dosis de insulina suministrada al paciente, tarda un tiempo aproximado de 20-30 minutos para la llegar a la sangre.

Para evitar trabajar en la medida que sea posible con estos retardos, se intenta predecir cuál será el nivel de glucosa en un futuro próximo, para ello se utilizara un predictor de glucosa subcutánea, con la información disponible de glucosa e insulina.

El objetivo del proyecto es diseñar una metodología para estimar el valor futuro de los niveles de glucosa obtenida a partir de un sensor subcutáneo, basada en la identificación recursiva del sistema glucorregulatorio a través de modelos lineales y determinando un horizonte de predicción óptimo de trabajo y analizando la influencia de la insulina en los resultados de la predicción.

Se ha implementado un predictor paramétrico basado en un modelo autorregresivo ARX que predice con mejor precisión y con menor RMSE que un predictor ZOH a un horizonte de predicción de treinta minutos. Utilizar información relativa a la insulina no tiene efecto en la predicción. El preprocesado, postprocesado y el tratamiento de la estabilidad tienen un efecto muy beneficioso en la predicción.





# SUMMARY

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases in which a person has high blood sugar, either because the body does not produce enough insulin, or because cells do not respond to the insulin produced. The insulin is a hormone that helps the glucose to reach outlying tissues and the nervous system to supply energy.

Nowadays, the actual technology allows raising the development of the “artificial endocrine pancreas”. It involves a continuous glucose sensor, an insulin pump, and a full closed loop algorithm that calculates the insulin units required by patient at any time, according to the glucose measure obtained by the sensor and any target.

The main problem of the full closed loop systems is the delays, the glucose sensor measures the glucose in the interstitial fluid that represents the glucose was in the blood some time ago. Because of this, a change in the glucose in blood would take some time to be detected by the sensor. In addition, insulin units administered by a patient take about 20-30 minutes to reach the blood stream.

In order to avoid this effect, it will try to predict the glucose level in the near future. To do that, a subcutaneous glucose predictor is used to predict the future glucose with the information about insulin and glucose.

The goal of the project is to design a method in order to estimate the future value of glucose obtained by a subcutaneous sensor. It is based on the recursive identification of the regulatory system through the linear models, determining optimal prediction horizon and analyzing the influence of insulin on the prediction results.

A parametric predictor based in ARX autoregressive model predicts with better precision and with lesser RMSE than ZOH predictor in a thirty minutes prediction horizon. Using the relative insulin information has no effect in the prediction. The preprocessing, the postprocessing and the stability treatment have many advantages in the prediction.



1



## 1. ANTECEDENTES



## 1.1. Justificación del Proyecto

La diabetes es una enfermedad crónica cuyas complicaciones solo pueden mitigarse con terapias con insulina. En las terapias con insulina actuales el paciente mide con su glucosa y en función a esa medida y a su actividad física e ingestas toma la decisión de cuánta insulina administrarse.

En la aplicación de las terapias existe un alto grado de subjetividad debido principalmente a que dos médicos tratando al mismo paciente no prescribirían exactamente la misma terapia y a que la experiencia del propio paciente influye en la toma de decisiones en la administración de sus dosis, o sea, que ante un mismo valor de glucosa el paciente no toma exactamente la misma decisión.

Las dosis de insulina no causan siempre el mismo efecto, en general la vida diaria causa incertidumbres sobre las terapias que son difíciles de cuantificar. Para evitar la subjetividad y el efecto de las incertidumbres se debería diseñar un método de administración en el que la intervención del paciente fuera mínima, ese método formaría parte de un sistema autónomo conocido como “páncreas endocrino artificial”, (páncreas endocrino artificial) basado en gran medida en el diseño de sistemas de control, tales como los que se utilizan en el ámbito industrial. Varias son las causas principales que dificultan la aplicación clínica del páncreas endocrino artificial de forma ambulatoria, cuya finalidad es utilizar la vía subcutánea de infusión y la vía subcutánea de medida: la medida de glucosa subcutánea es poco fiable, los retardos introducidos por la absorción de insulina y por el transporte de la glucosa subcutánea, el control es unilateral no existiendo la contrarregulación hormonal ya que solo se utiliza la insulina y la escasa repetitividad de la administración de una dosis de insulina subcutánea.

La diabetes representa un gran problema de salud pública y es la enfermedad más común en los países industrializados que afecta a ambos sexos y todas las razas sin respetar ningún límite de edad y la previsión a medio plazo es un aumento de la población mundial afectada. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA-*American Diabetes Association*<sup>1</sup>), en el año 2007 el 8.5% de la población americana tiene diabetes de los que el 2.3% aún no lo sabe por no tenerla diagnosticada, sólo entre el 5-10% de la población con diabetes necesita tratarse con insulina y según la sociedad española de diabetes en España afecta al 6% de la población<sup>2</sup> y en general el 10% de la población diabética requerirá de insulina exógena para su supervivencia en el año 2025.

La *diabetes mellitus* (del griego *diabainein*, “pasar a través” y del latín *mellitus*, “endulzado con miel”, de ahora en adelante se referirá como diabetes), es conocida desde muy antiguo, se define como el trastorno del metabolismo de los carbohidratos, resultante de una producción insuficiente de insulina, o de una sensibilidad reducida a ésta. Se puede entender asimismo como una colección de síndromes que tienen en común una hiperglucemia de diversa severidad con una peculiar tendencia a lesionar los macro y microvasos del organismo y/o del sistema nervioso, dando origen a las complicaciones de la diabetes que a medio o largo plazo originan múltiples problemas médicos: oftalmológicos, renales, neurológicos, cerebrovasculares, cardiovasculares... El

---

<sup>1</sup> Disponible en <http://www.diabetes.org>, último acceso septiembre 2012.

<sup>2</sup> Disponible en <http://www.sediabetes.org>, último acceso septiembre 2012.

gasto público sanitario se centra más en el tratamiento de estas complicaciones que en sí mismo a la diabetes.

El Proyecto está organizado en 8capítulos:

- En el Capítulo 1: se realiza una introducción a la enfermedad de la diabetes y a las terapias tradicionales para tratarla.
- Capítulo 2: se enuncian las claves del trabajo de investigación formuladas en forma de hipótesis y objetivos.
- Capítulo 3: se presentan los métodos propuestos para la definición del predictor y la evaluación de su viabilidad.
- Capítulo 4: se presentan los resultados obtenidos a partir de una simulación del sistema predictor diseñado utilizando datos reales.
- Capítulo 5: se realiza la comprobación de las hipótesis enunciadas en el Capítulo 2 y se presentan las conclusiones.
- Capítulo 6: se presenta la relación del proyecto realizado con los posibles trabajos a realizar a partir del mismo.
- Capítulo 7: Referencias.
- Capítulo 8: Glosario.

## 1.2. La diabetes mellitus

En el Papiro de Ebers (1550 AC), los egipcios describen un cuadro clínico que hoy llamaríamos diabetes, término utilizado por primera vez por los griegos en el siglo II (DC) y fue nombrada por Aretaeus de Cappadocia (81-138 DC) y que hace referencia a la continua pérdida de líquido en forma de grandes cantidades de orina (poliuria). En los siglos XVIII y XIX comenzó a añadirse el adjetivo mellitus que señala la dulzura, por su alto contenido en glucosa, de la orina de estos enfermos.

Aún no se había establecido ninguna relación entre la diabetes y la función del páncreas hasta que en 1869, el alemán Langerhans descubrió dos tipos de células en el páncreas: las glándulas acinosas que producen enzimas digestivas que llegan al duodeno por el canal pancreático y los islotes de células  $\alpha$  y  $\beta$  que más tarde el francés Laguesse, llamaría islotes de Langerhans, cuya función era totalmente desconocida. La consolidación de la relación entre diabetes y páncreas, que hay que considerar en sí misma como un descubrimiento, la establecieron en 1889 los alemanes Minkowski y von Mering, en la Universidad de Estrasburgo que junto con el francés Hedón vieron que el páncreas tenía dos funciones:

- **Exocrina:** las secreciones externas (jugo pancreático), vertidas en el duodeno, tomaban parte en la digestión.
- **Endocrina:** las secreciones internas (insulina, glucagón, etc.) vertidas directamente en la sangre, controlaban el metabolismo de los hidratos de carbono (carbohidratos).

Variedades de la diabetes:

- **Diabetes Tipo 1:** las células beta del páncreas que producen la insulina son destruidas por mecanismos autoinmunes, hecho que lleva a la pérdida total de producción de insulina; es más frecuente en niños, adolescentes y personas jóvenes, aunque puede manifestarse a cualquier edad.
- **Diabetes Tipo 2:** suele presentarse después de los 35-40 años, los síntomas en el momento del diagnóstico son escasos y leves. La capacidad de producir insulina no desaparece del todo, pero el cuerpo presenta una resistencia creciente a la insulina lo que repercute en niveles altos de glucosa.
- **Diabetes Gestacional:** es una alteración de la tolerancia a la glucosa, que se detecta y diagnostica durante un embarazo, en el que ocurren cambios hormonales importantes que favorecen el desarrollo de la diabetes, ya que las hormonas producidas en la placenta pueden tener efectos bloqueadores en la insulina.

La diabetes no tratada da lugar a la “falsa” cetosis, cetosis diabética, la grasa es metabolizada, aunque el paciente haya ingerido carbohidratos, dando como resultado una acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre. En una situación de cetosis diabética continuada a corto plazo lo siguiente que ocurre es la cetoacidosis causando náuseas y vómitos. Cuando la situación es a largo plazo, los productos tóxicos del metabolismo incorrecto de los carbohidratos y de la grasa continúan en aumento, el paciente entra en un coma diabético.



Los síntomas clínicos de la diabetes son consecuencia de las repercusiones que origina la falta de insulina a nivel de las células de los distintos tejidos diana: hígado, músculo y tejido adiposo. El déficit de insulina y/o la pérdida de su eficacia de acción a nivel de estos tejidos, origina una serie de alteraciones metabólicas en cadena, cuyas principales consecuencias son: un incremento en la producción hepática de glucosa y una disminución en el consumo periférico de la misma en los tejidos muscular y adiposo. De esta manera, ni la glucosa procedente de los alimentos, ni la producida por el hígado puede ser metabolizada por las células y, en consecuencia, se establece una situación de hiperglucemia que origina las complicaciones y los síntomas cardinales de la enfermedad: poliuria (producción y excreción de gran cantidad de orina), polidipsia (incremento de sed), polifagia (exceso de apetito), astenia (cansancio) y pérdida de peso. Además, como ya se ha mencionado aparecen complicaciones a medio y a largo plazo y como consecuencia más grave a corto plazo estaría el coma diabético.

Sin embargo, las complicaciones de la diabetes también se dan cuando el paciente está siendo tratado con insulina. El exceso de insulina en el organismo (hiperinsulinemia, provocada por un mal control de la enfermedad) se traduce en una rápida disminución de la concentración de glucosa en sangre, situación llamada hipoglucemia, cuyos síntomas son variados y se empiezan a notar cuando la concentración de glucosa está por debajo de un nivel que no es el mismo para todas las personas. Entre ellos están la desorientación, temblores, taquicardia, visión borrosa, mareos, sudores, pánico, etc. El primer recurso del cuerpo es la utilización de las reservas de glucógeno hepático, pero esta situación puede desembocar en el coma diabético. Ante la falta de energía el cuerpo intenta aprovecharse de las grasas, con la consecuente liberación de cetonas. La hipoglucemia severa perjudica al cerebro, ya que es el órgano que consume la mayor parte de la energía procedente de la glucosa pudiendo llevar a la pérdida de consciencia y la muerte.

### **1.2.1. El ciclo metabólico glucosa-insulina**

Los tres constituyentes más importantes en la alimentación de una persona son los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Cuando se realiza una ingesta, de los nutrientes se obtiene la glucosa y esta depende de la insulina para poder ser aprovechada por las células. Los carbohidratos se descomponen en pequeños azúcares, entre ellos la fructosa, de la que se obtiene la glucosa (transformada en el hígado). Por lo tanto, la glucosa es el último eslabón de los carbohidratos ingeridos y tiene tres destinos principales: almacenarse en forma de glucógeno en hígado y músculos, convertirse en grasa o ser utilizada directamente. En este sentido, el hígado es el único órgano productor de glucosa ya que el glucógeno muscular se utiliza como fuente de energía en el mismo músculo.

Por otra parte, la regulación glucémica natural tiene por objetivo asegurar un perfecto equilibrio entre la producción de glucosa y su consumo, donde las principales hormonas implicadas en el control son la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides, la adrenalina y la tiroxina. El principal órgano encargado de que se realice la regulación glucémica es el páncreas, es el responsable de la digestión de las grasas, las proteínas y los carbohidratos de cadena larga, mediante enzimas (función exocrina) y la regulación del nivel de glucosa sanguínea (función endocrina), mediante el glucagón (hormona hiperglucemiante) y la insulina (hormona hipoglucemiante), un esquema se muestra en la Figura 1.

En sujetos sanos tiene lugar un incremento de la insulina plasmática y de la glucemia después de una ingesta, esto es lo que se conoce como estado postprandial. La

concentración de insulina en la vena porta es muy superior a la de la circulación periférica. Estos cambios en las concentraciones de glucosa y de insulina a nivel portal producen en el hígado la supresión de la producción de glucosa y la estimulación en la síntesis de glucógeno. Tal es la capacidad metabólica del hígado que entre un 60% y un 70% de los carbohidratos ingeridos se almacena en los tejidos hepático y extrahepático, probablemente en forma de grasa y glucógeno, mientras que el 30% o 40% restante es oxidado (consumido), ver Figura 1.

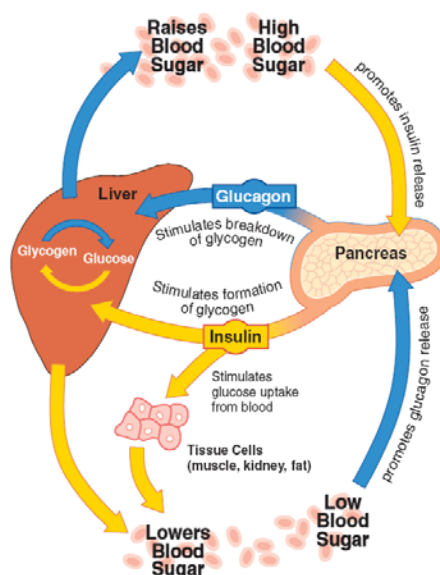


Figura 1. Proceso de control no patológico de la glucosa.

Incrementos en la concentración de glucosa independientes de los cambios de la concentración de insulina inhiben la liberación de glucosa a partir del glucógeno, activan la síntesis del mismo y suprimen la gluconeogénesis. Por tanto, en sujetos no diabéticos, el incremento de las concentraciones de glucosa convierte al hígado en un órgano de utilización de glucosa, ver Figura 1.

El control no patológico de la glucosa en sangre a través del glucagón y de la insulina se realiza de la siguiente forma:

- **En estado de ayuno:** un bajo nivel de glucosa provoca el aumento de la concentración de glucagón que fomenta la transformación de glucógeno en glucosa, con lo que se consigue un aumento de ésta.
- **Después de una ingesta:** un alto nivel de glucosa provoca el aumento de la concentración de insulina que fomenta el consumo de la glucosa en la periferia y la fabricación de glucógeno, con lo que se consigue una disminución de la glucosa.

Después de la ingesta de alimentos (postprandial) la insulina favorece la utilización de la glucosa (glucólisis) y/o el almacenamiento (síntesis de glucógeno, proteínas y triglicéridos) en función de los tres nutrientes productores de energía. En el período entre ingestas o de ayuno (preprandial, interprandial o basal) los bajos niveles de insulina permiten la movilización de esos nutrientes desde sus lugares de almacenamiento, modulando los procesos de, a pesar de su escasa concentración, glucogenólisis, proteólisis, gluconeogénesis y lipólisis. De esta manera la insulina juega

un papel esencial en el control de la utilización de los nutrientes tanto ante la ingesta de alimentos como en periodos de ayuno.

En el estado de postabsorción o estado de ayuno, la glucosa se produce casi exclusivamente por el hígado a una proporción media de 2 mg/kg·min. Alrededor del 75% de esta cantidad se libera del glucógeno almacenado (molécula sintetizado por el hígado a partir de la glucosa absorbida previamente por él) en un proceso denominado glucogenólisis, y el 25% restante es glucosa de nueva formación (gluconeogénesis). La tasa de liberación de glucosa hepática en este período depende de varios factores, siendo los más importantes las concentraciones de glucosa e insulina circulantes en plasma.

En personas con diabetes, en general la hiperglucemia se debe a una aceleración de la liberación de glucosa por el hígado más que a una disminución de su utilización y, aunque están ambos parámetros relacionados íntimamente con las concentraciones de glucosa plasmática, ulteriores incrementos en las concentraciones de glucosa provocados por ingestión o infusión de glucosa exógena no suprimen la producción de glucosa por el hígado, lo que nuevamente nos lleva al efecto modulador de la insulina, ver Figura 2.

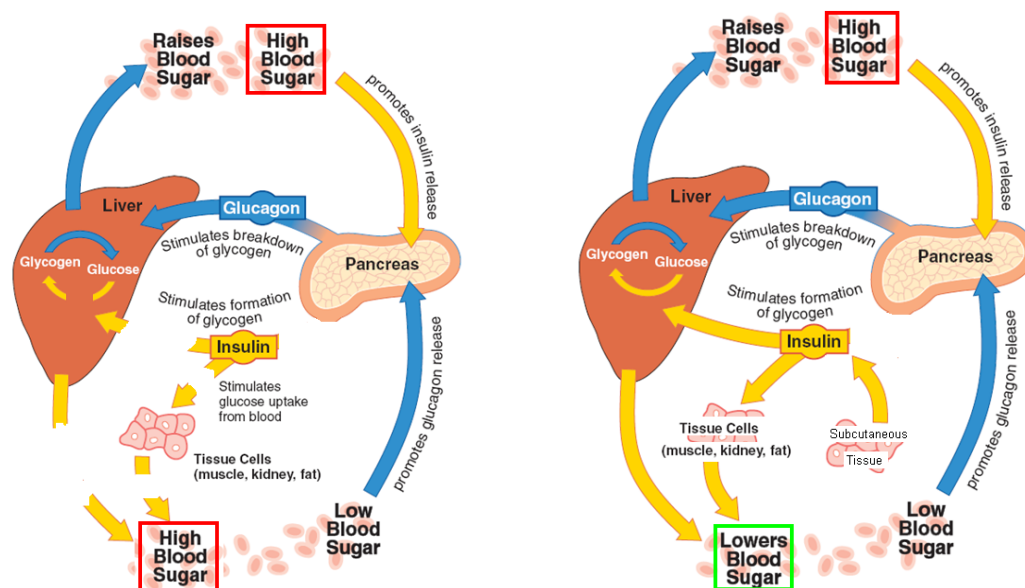


Figura 2. Izquierda: aparición de hiperglucemia por la no producción de insulina. Derecha: restauración mediante terapia del control metabólico.

En las personas con diabetes disminuye la activación de la síntesis de glucógeno (en términos porcentuales, el hígado puede llegar a absorber entre un 25% y un 50% de la ingesta, pasando del 50% al 75% restante a la circulación periférica), mientras que la descomposición de éste en glucosa y la gluconeogénesis se mantienen. Dependiendo de la concentración de la glucosa plasmática resultante, se incrementa la utilización de la glucosa debido a la glucosuria, pero la proporción relativa de estos componentes de la utilización de glucosa depende de las concentraciones concurrentes de insulina.

Con un control patológico no tratado de la glucosa en sangre se realizaría únicamente a través del glucagón ya que no hay insulina disponible, por tanto después de una ingesta, un alto nivel de glucosa no provoca el aumento de la concentración de insulina, por lo que la glucosa no es utilizada ni en la periferia ni en la fabricación de glucógeno, por lo que no se consigue su disminución, ver Figura 2 izquierda. Por tanto es

necesario el aporte externo de insulina para poder realizar un control glucémico, ver Figura 2 derecha.

### 1.2.2. La insulina en la historia

No se conocía exactamente qué estaba mal, o qué faltaba, en la metabolización de la glucosa en los pacientes de diabetes hasta que un grupo de investigadores canadienses purificaron insulina en 1921 y demostraron que era una enfermedad provocada por la falta de insulina. Dos investigadores europeos, *Minkowski* y *von Mering*, se dieron cuenta en 1889 de que cuando le extirpaban el páncreas a un perro desarrollaba todos los síntomas de la diabetes y moría poco después, propusieron que el páncreas era fundamental para la metabolización de la glucosa.

Experimentos posteriores aislaron la búsqueda en los islotes de *Langerhans*, unos grupos de células especializadas en el páncreas. *Sharpey-Shafer*, de Edimburgo, sugirió en 1910 que sólo faltaba un producto químico en el páncreas de las personas con diabetes, propuso llamarlo “insulina”, y posteriormente los investigadores canadienses tomaron este nombre para su descubrimiento.

El verdadero descubridor de la insulina fue el rumano *Nicolae Paulescu* que inicialmente la denominó pancreina en 1916, desarrolló un extracto acuoso pancreático que inyectó en perros con diabetes y estabilizó sus niveles de glucosa. En 1921 publicó sus logros en cuatro artículos en la Sociedad de Biología Rumana y en 1992 patentó la fabricación de la pancreina pero no publicó resultados clínicos. De forma paralela *Frederick Banting* y *Charles Best* realizaron una serie de experimentos en el laboratorio de *J. J. R. Macleod* en la Universidad de Toronto, dieron un paso más al coger fluido de los islotes de Langerhans de perros sanos e inyectarlos en perros diabéticos, devolviéndolos a un estado normal mientras tuviera el extracto en su sistema. Con la ayuda de un colega bioquímico llamado *J. B. Collip*, fueron capaces de extraer insulina razonablemente pura de los páncreas de vacas.

En enero de 1922, un adolescente diabético en el hospital de Toronto llamado *Leonard Thompson* se convirtió en la primera persona en recibir una inyección de insulina, su estado de salud mejoró de forma drástica. *Banting* y *Macleod* recibieron el premio Nobel de Medicina por su trabajo al siguiente año, en 1923. La Universidad de Toronto dio inmediatamente licencia a las farmacéuticas para producir insulina sin pagar derechos. A principios de 1923, cerca de un año después de la primera inyección de prueba, la insulina estaba ampliamente disponible y había salvado incontables vidas.

La insulina fue una de las primeras proteínas en ser cristalizadas en su forma pura en 1926, se convirtió en la primera proteína en ser completamente secuenciada en 1955. Este trabajo supuso el premio Nobel para *Frederick Sanger* en 1959, por el descubrimiento de que todas las proteínas humanas tienen una secuencia única formada por aminoácidos. Durante 60 años desde que el grupo de *Banting* encontrara la insulina las personas con diabetes tuvieron que usar hormonas purificadas de animales, principalmente de cerdos y vacas. La insulina animal funciona bien en general, pero no concuerda exactamente con la hormona humana y algunas veces causa efectos secundarios. En 1963, la insulina fue la primera proteína en ser sintetizada químicamente en un laboratorio. En 1978 la insulina se convirtió en la primera proteína humana en ser fabricada mediante biotecnología. El producto comercial fue llamado *Humilin* y revolucionó el tratamiento de la diabetes cuando estuvo ampliamente disponible al principio de los 80.

En 1996, la estadounidense *Food and Drug Administration* aprobó el uso de una insulina humana modificada llamada *Humalog*, que fue creada especialmente para que actuara muy rápido después de la inyección.

Los tipos de insulina se dividen en grupos de acuerdo a la rapidez de su absorción, pico y duración de su acción. A continuación se describen los diferentes tipos de insulina que hasta el momento están en uso:

- **Insulina de acción rápida:** se usa para imitar la secreción postprandial fisiológica y se aplican antes de las ingestas. Un ejemplo es la *insulina regular* (insulina cristalina-zinc) el inicio de su acción es a los 30-45 minutos, el pico máximo de actuación a las 2-4 horas y la duración es de 6-8 horas.
- **Insulina de acción ultrarrápida:** el tiempo en el que se produce el pico máximo de actividad no varía con la dosis. Un ejemplo es la insulina lispro (*Humalog*) el inicio de acción es en 5-20 minutos, el pico en 1 hora y la duración de 3-4 horas, por lo tanto puede aplicarse en el momento de empezar a comer.
- **Insulinas de acción intermedia:** se usan para imitar los niveles basales fisiológicos. Ejemplos de este tipo: la *Insulina NPH* (suspensión de protamina con buffer de fosfato) inicia su acción en 1-2 horas, pico entre 4-12 horas y duración total entre 18-26 horas; la *Insulina Glargine* (Lantus) inicia su acción en 1-2 horas como esta última, manteniéndose la acción estable sin pico (razón por la que es mejor que la *NPH*) y una duración total de unas 24 horas; la *Insulina NPL* (lisproprotamina) tiene propiedades cinéticas y glucodinámicas análogas a la insulina *NPH*, con una iniciación de acción más rápida; y la *Insulina Lente*, tiene su inicio de acción en 1-3 horas, pico en 6-15 horas y duración de 18-26 horas.
- **Insulina de acción larga:** Insulina *ultralente* (suspensión cristalina con buffer de acetato). Inicia su acción en 4-6 horas, pico entre 8-30 horas y duración de 24-36 horas.

La dosis de insulina se mide en *Unidades* de Insulina (U ó IU) que es una medida de peso, así 24 unidades equivalen a 1 mg de peso. Se suele presentar de forma comercial con diferentes concentraciones, la más habitual en Europa es la insulina U-40 que presenta 40U en 1cc de disolución, pero existen otras concentraciones disponibles como la U-100 (100U en 1cc), más habitual en los EEUU.

### 1.2.3. Las terapias con insulina

El objetivo de todas las formas de tratamiento de la diabetes Tipo 1 es mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los límites normales y de esta forma reducir las complicaciones, para conseguirlo se intenta reproducir fielmente los perfiles administrados por un páncreas no patológico.

Una terapia con insulina es el control de la glucemia, entendido como la restauración cualitativa y cuantitativa de los niveles normales de glucosa. En la diabetes Tipo 1, la falta de secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas es absoluta, por tanto la administración exógena de insulina es inevitable e imprescindible para conseguir un estado normoglucémico artificial que no es una tarea sencilla, debido a



que el sistema glucorregulatorio está afectado por un amplio número de factores como son la dieta, el ejercicio físico y la educación del paciente sobre su propia enfermedad, pero no son los únicos. Estos factores dificultan la elección de las acciones terapéuticas más adecuadas ya que modifican el efecto de la insulina y el metabolismo de la glucosa en un mismo paciente sometido a un mismo tratamiento.

En régimen ambulatorio la insulina se administra mediante inyecciones o infusiones subcutáneas que se administran en la capa de tejido graso que existe inmediatamente por debajo de la piel. Por ello, la acción de la insulina sufre un retardo añadido debido al tiempo de absorción, es decir, el tiempo que tarda la insulina en llegar a la sangre. Cuando la insulina se administra por vía intravenosa no existe retardo de absorción apreciable, pero no es viable en situaciones ambulatorias.

Las administraciones de insulina pueden ser clasificadas en basales o prandiales en función del momento de la administración:

- **El nivel basal:** es la insulina que se administra entre las comidas y en el periodo nocturno. La cantidad de insulina basal significa entre un 40% o 50% de la necesidad diaria de insulina o requerimientos de insulina diarios (DIR-*Daily Insulin Requirements*).
- **El nivel prandial:** es la insulina administrada antes de una ingesta. La cantidad de insulina prandial supone entre un 10% o 20% del DIR por cada ingesta.

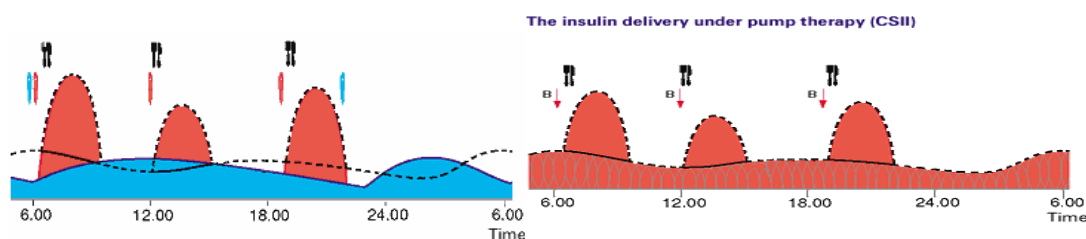


Figura 3. Izquierda: terapia intensiva mediante inyecciones. Derecha: terapia por infusión continua con bomba de insulina. Azul insulina de acción lenta. Roja: insulina de acción rápida.

La primera forma de tratamiento fue la terapia convencional, hoy ya en desuso en diabetes Tipo 1, en el que se establecía un plan de inyecciones de una mezcla de insulinas de acción lenta y ultralenta. En 1993 se publicaron los resultados del estudio desarrollado por el DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial Research Group*), en él se comparan los efectos de una nueva forma de tratamiento, la terapia intensiva, y de la terapia convencional sobre la aparición y progresión de los efectos adversos provocados por la diabetes a largo plazo.

En la actualidad existen varias formas de administrar la insulina en diabetes Tipo 1 (ver Figura 3):

- **Terapia Intensiva (Intensive Therapy):** su origen es la terapia convencional, pero juega con la cinética de absorción de distintos tipos de insulina administradas de forma independiente. El bolo prandial se administra ante una ingesta y la insulina es de rápida o intermedia cinética-dinámica y el nivel basal se consigue con dos o tres pinchazos diarios de insulina de acción lenta. En la Figura 3 se muestra un ejemplo de la concentración de insulina obtenida, la línea discontinua muestra los niveles

de una persona sana, el nivel basal está representado en color azul y el nivel prandial en color rojo. Las inyecciones se realizaban con jeringuillas, pero hoy en día existen bolígrafos de insulina (también conocidos como plumas), que hacen más cómodo y menos doloroso el pinchazo, al tener una aguja más pequeña, una pluma se muestra **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

- **Infusión Subcutánea Continua de Insulina (CSII- *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*):** desaparece el concepto de inyección y aparece el de infusión periódica cada 5-15 minutos mediante un catéter. La insulina exclusivamente de acción rápida, es ahora administrada por una bomba o infusor que administra el nivel basal y prandial mediante microinfusiones y los bolos de insulina asociados a las comidas según la demanda del paciente.

Las dos terapias anteriormente citadas, tienen una gran dificultad en su primera puesta en servicio, puesto que se ha de ajustar el ratio basal y los bolos prandiales a las necesidades del paciente, siendo una distribución inicial aceptada entre 50-60% de insulina basal y 40-50% de prandial respecto de los requerimientos diarios de insulina (DIR).

#### 1.2.4. Los sistemas de infusión de insulina

Las bombas de insulina son dispositivos pequeños y portátiles que administran insulina de acción rápida las 24 horas del día. Con un tamaño similar al de un teléfono móvil, las bombas de insulina administran la insulina a través de un tubo pequeño (catéter) y una cánula (denominados equipo de infusión) que se implanta bajo la piel. La cantidad de insulina administrada se puede ajustar para satisfacer las necesidades de cada paciente.

Puede programar la bomba de insulina de modo que administre la insulina automáticamente las 24 horas del día (lo que se conoce como tasa basal) para controlar la glucosa en sangre entre las comidas y durante la noche. En respuesta a la comida, el paciente se administra una dosis de bolos de insulina cuando come.

Puede determinar el tamaño del bolo usando una función de las bombas de insulina que ayuda a calcular los bolos adecuados basándose en la cantidad de carbohidratos ingerida, la insulina remanente en el paciente y la tasa de glucemia antes de la ingesta.

Aunque se use una bomba de insulina, sigue siendo necesario monitorizar los niveles de glucemia a lo largo del día. Establecerá las dosis de insulina y las ajustará en función de la ingestión de alimentos y del programa de ejercicio que siga. Tendrá que cambiar el equipo de infusión cada 2 o 3 días.

La terapia con bomba de insulina está indicada para personas de todas las edades con diabetes tipo 1 y está financiada por el Sistema Nacional de Salud.

#### 1.2.5. La monitorización de la glucosa

Un monitor continuo de glucosa es un dispositivo que mide los niveles de glucemia continuamente, dando lecturas cada 5 minutos (288 al día) durante las 24 horas del día. El monitor de glucosa puede ayudar a entender cómo la comida, el ejercicio y la medicación

afectan a los niveles de glucemia, lo que le permitirá al paciente tratar mejor su diabetes. Los monitores continuos de glucosa incluyen además alarmas para indicar si los niveles de glucemia sobrepasan los niveles predefinidos o caen por debajo de ellos, así como alarmas de tendencia y predictivas.

Los componentes de la monitorización son: un monitor (pequeño dispositivo del tamaño de un móvil), un sensor que mide la glucosa en el líquido intersticial y que se inserta en la zona del vientre y un transmisor que, conectado al sensor, envía la información de éste de manera inalámbrica al monitor.

La monitorización continua de la glucosa (MCG) le aportará información constante de sus niveles de glucosa, teniendo así una imagen completa de la glucemia a lo largo de todo el día. Esta información, además de verse en la pantalla del monitor o se puede descargar a través de un software a un PC para facilitar la lectura y el análisis de la información.

El monitor continuo no elimina por completo la necesidad de hacerse controles capilares, ya que el sensor precisa de calibrarse cada 12h, para lo que son necesarias al menos 2 mediciones capilares al día.



Figura 4. Glucómetro y gota de sangre capilar situada en la tira reactiva.

Los sensores continuos están basados en la correlación de la glucosa medida en el líquido intersticial (ISF) con la glucosa en sangre. La mayoría de estos sistemas utilizan la capacidad de la glucosa para reaccionar un electrodo con la encima glucosa-oxidasa. La determinación de la glucosa en el líquido intersticial, obtenido sin necesidad de punción alguna, puede diferir sustancialmente de la glucosa medida en la sangre, determinada simultáneamente.

**Enzimáticos-electroquímicos:** es el tipo de sensor que más se ha investigado. Está situado en una aguja o punta fina y flexible implantada en el tejido subcutáneo. El método de medida es un proceso enzimático que hace reaccionar a la glucosa en un ambiente oxigenado con la enzima glucosa oxidasa. Esta técnica se utiliza como complemento a otras, o directamente, en un sensor en el líquido intersticial, como se hace, por ejemplo el sensor *CGMS SystemGold®* de *Minimed Medtronic*.

### 1.2.6. La hipoglucemia en diabetes Tipo 1

La hipoglucemia aparece cuando los niveles de glucosa en la sangre pasan por debajo de un nivel mínimo (inferior a 60mg/dl). Suele deberse a un fallo en la administración de insulina exógena. Si se administran cuando no se ha comido lo suficiente, los niveles de glucosa pueden bajar hasta producir una hipoglucemia severa. También se puede producir por un exceso de ejercicio unido a una escasa ingesta de alimentos, ya que la actividad física promueve la utilización de glucosa por los tejidos.



Existen dos hormonas responsables de mantener la glucemia dentro del rango de 70-100 mg/dl: el glucagón y la adrenalina logran corregir cualquier exceso de insulina y logran avisarnos que no hay suficiente glucosa circulando para permitir la función normal del cuerpo. Pero el proceso de corrección es imperfecto o ausente en la mayoría de las personas con Diabetes. Por este defecto, el azúcar en sangre baja a niveles hipoglucémicos cuando la insulina esté activa y presente en una cantidad excesiva para la cantidad de carbohidrato presente en la sangre. Si se ingiere una dosis de insulina demasiado grande para la alimentación ingerida, puede haber un episodio de hipoglucemia. Si la cantidad de actividad física es mayor a la prevista, la cantidad de insulina presente en el cuerpo puede resultar excesiva, lo cual podría iniciar un episodio de hipoglucemia. También se puede dar un episodio de hipoglucemia si la persona con Diabetes toma la insulina y luego decide no comer en las siguientes horas.

En general los síntomas más importantes causados por la falta de glucosa son nerviosismo, sudoración, debilidad, cansancio injustificado, mareo, temblores, visión borrosa, alteraciones en el comportamiento, pérdida de memoria.... Si no se ingieren hidratos de carbono, se puede sufrir convulsiones, pérdida de la conciencia, coma e incluso la muerte.

### 1.3. Los sistemas de Control en lazo cerrado

*La Automática se define como la ciencia que estudia los métodos y procedimientos cuya finalidad es la sustitución del operador humano por un operador artificial en la generación de una tarea física o mental previamente programada con el fin de aumentar la seguridad y la producción industrial.*

En el transcurso de la historia el ser humano ha sido siempre el factor fundamental en cualquier industria, de él dependía tanto la producción como la gestión de las empresas del sector industrial. Cuantos más operadores se tuvieran en una cadena de producción más productos manufacturados se fabricaban (esto es lo que da idea de productos artesanales), pero llevaban un coste de tiempo y dinero bastante considerable. Con el progreso de la tecnología, la aparición del transistor y los sistemas digitales basados en microprocesador, se intentó trasladar este progreso a la modernización de las industrias, dando la idea de lo que se conoce como automatización.

La Automatización se define como el estudio y aplicación de la Automática al control de cualquier tipo de proceso con la intención de mejorar y aumentar la producción y calidad de los productos, y aumentar la seguridad de los operarios. Por ello los procesos industriales deben ser analizados por expertos para determinar su grado de automatización.

#### 1.3.1. Breve historia del control de procesos

La utilización práctica de lo que conceptualmente se conoce como realimentación en un sistema puede considerarse tan antiguo como la sociedad misma o incluso como la propia vida. De hecho los órganos sensoriales en los seres vivos actúan como transductores que dan lugar al circuito de realimentación, el cual les permite interrelacionarse con su medio de forma adecuada para su supervivencia. Cuando alguno de los sentidos falla, las labores que antes se realizaban en lazo cerrado han de hacerse ahora en lazo abierto, sin realimentación al controlador, con los graves inconvenientes que ello conlleva.

Debido a la evidencia de la realimentación en la naturaleza y la humanidad desde sus orígenes, es muy difícil establecer un punto histórico a partir del cual aquélla haya sido utilizada intencionada y conscientemente. Consultando la literatura especializada, parece haber un cierto consenso en cuanto a que las primeras aplicaciones de control automático con realimentación de las que se tiene constancia se utilizaron en Grecia, aproximadamente durante el período comprendido entre el año 300 y el 1 a. C. y se trataba de mecanismos reguladores realimentados mediante flotadores sobre un fluido. Así, se pueden mencionar el reloj de agua de Ktesibios que usaba un regulador con flotador o la lámpara de aceite inventada por Filón (en torno al 250 ac) y que usaba un regulador de flotador para mantener constante el nivel de aceite.

### 1.3.2. El páncreas endocrino artificial

El objetivo de todas las formas de tratamiento utilizando tantas dosis de insulina exógena como sean necesarias, es decir, conseguir un perfil de insulina en sangre lo más parecido posible al de un páncreas no patológico, y de esta forma reducir las complicaciones debidas a los episodios de riesgo por hiperglucemia y por hipoglucemia.

Las principales dificultades para la construcción de sistemas en lazo cerrado son la no linealidad del sistema glucorregulatorio y la complejidad inherente en el diseño de sistemas que actúen de forma subcutánea, debido a:

- **Desde el punto de vista metodológico:** al utilizar la ruta SC-SC se introducen grandes retardos tanto en la acción de la insulina administrada como en la medida de glucosa subcutánea que aumentan las oscilaciones y alargan los periodos transitorios de un sistema de control. Las primeras rutas de administración fueron intravenosas, pero para el uso ambulatorio es necesaria la vía subcutánea para evitar complicaciones derivadas de las infecciones. Las diferencias de respuesta inter e intra-paciente, perturbaciones como ingestas y ejercicio físico, ruido en la medida, etc. obligan a usar métodos que ajusten el sistema de control a cualquier circunstancia adversa. La ausencia de una variable contrarreguladora de la insulina administrable de forma exógena obliga a los algoritmos de control a mantenerse en zonas de seguridad más cercanas a la hiperglucemia. El control metabólico en lazo cerrado es pues un control unilateral que solo controla las subidas glucémicas, puesto que para controlar las hipoglucemias debería de administrarse de forma controlada la hormona glucagón, pero aún no está demostrada su efectividad. Los primeros métodos usaban la dextrosa vía intravenosa como una variable contrarreguladora del efecto de la insulina.

**Desde el punto de vista tecnológico:** es la no disponibilidad de dispositivos de medida de glucosa subcutánea suficientemente preciso y de larga duración, que no precisen calibración, que usen la vía subcutánea para la medida y puedan por tanto ser utilizados en escenarios ambulatorios. En la actualidad no existe un sistema electromecánico que emule el comportamiento del páncreas que libere insulina con el estímulo de la concentración de glucosa. Según Klonoff un páncreas endocrino artificial es un dispositivo construido con materiales sintéticos y que sustituye la función endocrina del páncreas. Dentro del dispositivo se ejecutaría cada cierto tiempo un algoritmo de control que determina la cantidad de insulina necesaria utilizando la medida de la glucosa subcutánea como fuente de información principal. La definición anterior es idealista y aún se deben superar ciertos problemas técnicos como los que se señalan a continuación:

- **Sensores CGM:** corta vida útil, necesitan calibración frecuente, tienen poca precisión, presentan un retardo respecto a la glucosa intravenosa y complicaciones como inflamación, fibrosis o incluso rechazo.
- **Administración de dosis de insulina:** el resultado es muy dependiente de la zona de infusión, la administración no es fisiológica puesto que se realiza vía subcutánea lo que implica retardos de absorción, existe degradación de la insulina en los depósitos de las bombas.
- **Algoritmos de control:** hasta hoy, utilizan solo la insulina como variable de control de descenso glucémico, por lo que por ejemplo, después de una comida y ante la posibilidad de que se administren dosis no adecuadas por exceso, no se puede reaccionar ante una hipoglucemia, lo que compromete la integridad de la persona con diabetes. Son muy influyentes por el ruido, lo que puede dar lugar a respuestas a falsas ingestas (especificidad) y deben ser muy sensibles a la subida de la glucosa por una ingesta (sensibilidad).
- **Integración:** en la actualidad la tecnología es cara y no existe un único dispositivo que conforme el páncreas endocrino artificial. Se precisa tener en un mismo dispositivo el monitor del sensor, la bomba de insulina y un sistema digital para la ejecución del algoritmo de control y debe de permitir la intervención del paciente en casos de emergencia.



Figura 5. La topología muestra un control de la diabetes en lazo cerrado en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina, por lo tanto se lograría que la persona se relajara en cuanto a los cálculos de las dosis de insulina que el paciente realiza habitualmente en CSII.

Un páncreas endocrino artificial debería de estar compuesto por dos módulos básicos, uno para el control de insulina que funcionaría exclusivamente con glucosa y otro para la prevención de hipoglucemias que estaría formado por un sistema de seguridad que tendría en cuenta la glucosa y la insulina presente en el organismo IOB. Debería conseguir con la ruta SC-SC evitar la hiperglucemia postprandial sin fluctuaciones de consideración y evitar el riesgo de hipoglucemia, manteniendo la glucosa del paciente en torno a la glucosa que se ha fijado como referencia. Por tanto en el planteamiento de los métodos de control metabólico hay que cuidar más el aspecto de qué hace el algoritmo que cómo lo hace.

Para la realización exitosa del sistema de regulación automática de la glucosa o lazo cerrado es necesario disponer de un sensor de glucosa, una bomba de infusión de insulina y un algoritmo de control automático y la ventaja fundamental sobre la solución médica del trasplante es que evita los tratamientos inmuno depresivos de por vida.

El objetivo principal del páncreas endocrino artificial es hacer que el paciente se independice, en la mayor medida posible, de su enfermedad, o atenderla ya no en la toma de decisiones sobre las dosis de insulina, sino sólo en el mantenimiento del sistema electromecánico de infusión, es decir, que el paciente juegue un papel menos crítico en el control de su enfermedad.

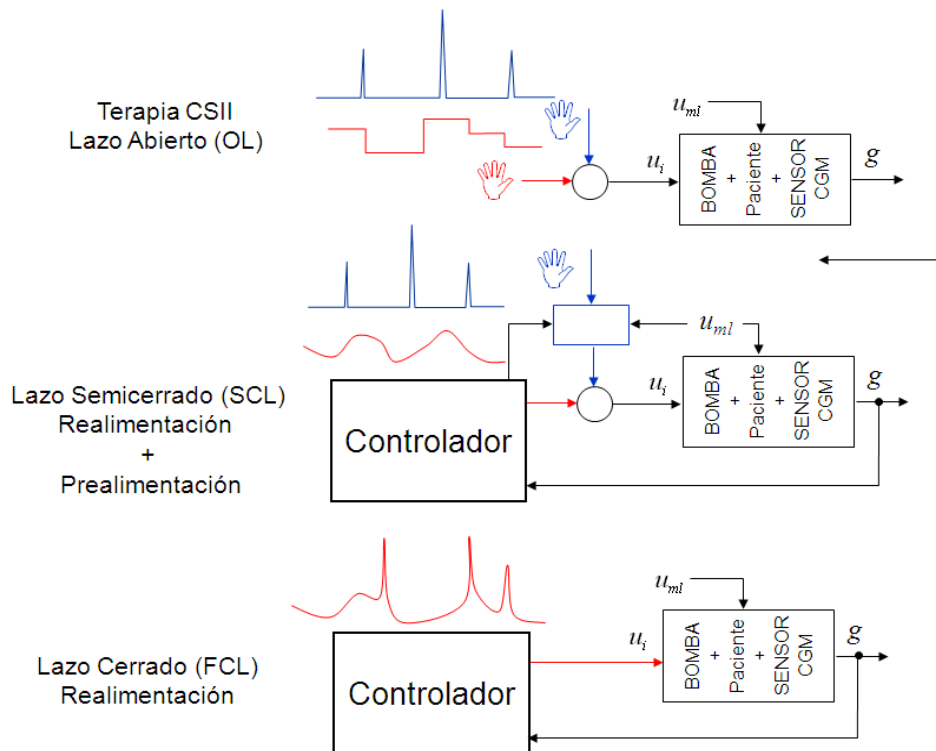


Figura 6. Modos de operación de una terapia con insulina. Arriba: lazo abierto (OL). Centro: lazo semicerrado (SCL). Abajo: lazo cerrado (FCL).

La Figura 6 muestra las topologías de las diferentes estrategias de control que definirán los diferentes modos de operación de los algoritmos de control metabólico, la línea azul muestra las dosis relativas a las ingestas y la línea roja el perfil basal en OL y SCL ya que en estos casos todavía se distinguen los niveles por la intervención del paciente, sin embargo en FCL la línea roja muestra las dosis infundidas y se pierde el concepto de niveles basal y prandial puesto que no hay ningún rasgo diferenciador:

- **Lazo abierto:** (*open loop*) sólo se puede realizar el control metabólico en ausencia de perturbaciones y asumiendo que el control es válido, es el uso tradicional con MDI y CSII; rara vez usa medida continua y las infusiones están previamente programadas; sin realimentación, el lazo finalmente se cierra con la actuación del paciente o del especialista; los modelos pueden utilizarse para obtener una respuesta simulada de la terapia aplicada.
- **Lazo cerrado:** (*feedback FCL-full closed loop*) utiliza un sensor CGM complementado con glucómetro; no requiere la intervención del paciente en el cálculo de las dosis de insulina ya que la variable controlada (glucosa) se transmite de forma directa o indirecta hacia la entrada, generando una señal de control (dosis). El control se aplica en tres fases: medida de glucosa, cálculo de la dosis e infusión, interaccionando en vía subcutánea. Uno de los grandes problemas del control realimentado son los retardos, que imprimen grandes oscilaciones e incluso inestabilidad. La

solución ante este tipo de efectos es el control predictivo, la predicción de variables y episodios hiper o hipoglucémicos o el lazo semicerrado.

- **Lazo semicerrado:** (*feedback + feedforward* o *SCL-semiclosedloop*): el lazo cerrado con realimentación de la glucosa se dota con una prealimentación para que las dosis de insulina no sólo sean calculadas por la variable controlada sino también por otros factores que generalmente dependen de la señal de referencia o de las perturbaciones. Se permite la intervención del paciente avisando al sistema que va a producirse una perturbación (ingesta o ejercicio). Para poder actuar con éxito en un sistema con retardo es necesaria la predicción de las perturbaciones (Fisher 1991). Por tanto es un algoritmo con “predicción manual” o en funcionamiento semiautomático.

## 1.4.El modelado del metabolismo de la glucosa

El objetivo del modelado clásico de los sistemas metabólicos es describir y representar matemáticamente los procesos químicos y de control en los sistemas biológicos, ya sea con propósitos simplemente descriptivos, predictivos o de explicación de los procesos. Las relaciones matemáticas entre las variables del modelo deben corresponderse con el sistema real en un grado adecuado a los propósitos para los cuales ha sido confeccionado y bajo las circunstancias para las cuales se supone válido. Entre las aplicaciones más habituales de los modelos metabólicos, se pueden encontrar:

- **Estimación de variables internas:** al paciente, inaccesibles desde el exterior, por ejemplo la concentración de insulina en la sangre.
- **Predicción de la glucosa:** como respuesta a la insulina en un tiempo futuro, calculada en función de unas entradas y unas variables biológicas, por ejemplo se han usado para realizar predicciones utilizando valores de insulina o para predecir la glucemia o concentración de glucosa en sangre después de una ingesta.
- **Simulación de pacientes:** que permiten la estimación de la dinámica de la glucosa-insulina de un paciente sin la necesidad de experimentar físicamente sobre él en las fases de ensayo de nuevos tratamientos, en muchos métodos de control se utilizan los modelos como conocimiento previo. Hacer pruebas de los algoritmos de cálculo de dosis de insulina sobre pacientes reales es algo sumamente complicado que entraña numerosos riesgos y que exige que dichos algoritmos hayan sido probados exhaustivamente con anterioridad en simulación. También se usan para una explicación didáctica de la fisiología y patología, en general de cualquier sistema del cuerpo humano.

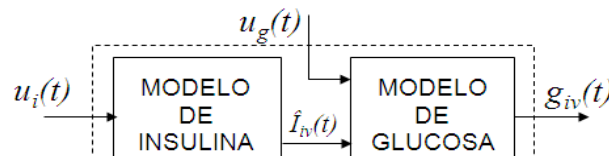


Figura 7. Modelo del sistema gluco-regulatorio compuesto por dos submodelos: insulina y glucosa.

Independientemente del modelo utilizado, el sistema gluco-regulatorio se puede esquematizar a través de un diagrama de bloques en el que su salida sea la glucosa y como entradas principales las dosis de insulina y las ingestas de alimentos, el ejercicio físico y otras generalmente no se consideran por simplicidad del modelo. Una topología se presenta en la Figura 4, en la que se muestra como salida la glucosa en sangre ( $g_{iv}$ ); como entrada las dosis de insulina ( $u_i$ ); como perturbación las ingestas de alimentos ( $u_g$ ) y como variable interna la concentración de insulina en sangre ( $\hat{I}_{iv}$ ).

Con la aproximación del modelo conceptual presentado, la dinámica de la glucosa-insulina e ingestas se caracteriza considerando transportes de masas hacia y desde el flujo sanguíneo causados por los siguientes fenómenos fisiológicos:

- **Balance hepático:** producción en periodos de ayuno o almacenamiento tras una ingesta, sensible a la concentración de insulina y de glucosa.
- **Consumo periférico dependiente de la insulina:** los tejidos necesitan energía para su actividad, tiene una alta sensibilidad a los cambios de concentración de insulina.
- **Consumo periférico independiente de la insulina:** aporta energía al sistema nervioso central, principalmente. En el caso de una hipoglucemia no puede ser alimentado y por eso es un episodio muy peligroso.
- **Excreción renal:** el cuerpo humano tiene la defensa natural de eliminación de exceso de glucosa cuando esta sobrepasa un umbral a través de los riñones, no dependiente de la insulina.

### 1.4.1. Tipos de modelos

La descripción más común de los procesos químicos y de transferencia de materia en sistemas biológicos se basa en el concepto del compartimento, que es un almacén idealizado de una sustancia que puede describirse por ecuaciones de equilibrio de masas. La transferencia de materia entre compartimentos tiene lugar bien por transporte físico o bien por medio de reacciones químicas. De esta manera, la estructura de un compartimento se compondría de dos elementos básicos: almacenamiento (asociado a la concentración de una sustancia en el compartimento) y flujos de entrada y salida (asociados a las reacciones químicas y el transporte).

Desde hace años se intenta comprender el mecanismo fisiológico de control glucémico, por lo que se han desarrollado una gran cantidad de modelos matemáticos. Bremer en 1999 los clasificó según su estructura en: lineales, no lineales, probabilísticos, compartimentales, no compartimentales, paramétricos, etc. Cobelli los clasificó en modelos de:



- **Mínimos compartimentos:** describen de una forma sencilla la funcionalidad de los componentes de un sistema biológico, debe ser explicitado con pocas ecuaciones y debe de estar fundamentado en la fisiología, mediante parámetros que puedan ser estimados con una precisión razonable, una variación en unos rangos razonables y una gran fidelidad con un número mínimo de parámetros.
- **Máximos compartimentos:** realizan una descripción más fina intentando introducir todo el conocimiento disponible sobre el sistema, generalmente son no lineales, tienen un alto orden con un gran número de parámetros, que difícilmente pueden ser identificados a no ser por un gran esfuerzo de investigación. Su utilidad no es la de cuantificar relaciones metabólicas sino que se utilizan más frecuentemente en la simulación de la dinámica del sistema glucorregulatorio y como soporte a sistemas de simulación como los que se presentarán más adelante.

### 1.4.2. Estimación de variables

La estimación de una variable es la obtención aproximada de su valor en un tiempo pasado o presente, utilizando para ello otras variables que estén correladas con ella. Por ejemplo para conocer los valores futuros de la glucosa, que no se pueden medir por razones obvias, se utilizan los valores presentes y/o pasados de la glucosa e insulina.

El control metabólico en lazo cerrado debería poder funcionar exclusivamente con la medida de glucosa subcutánea para minimizar la intervención del paciente, pero mejoraría su comportamiento si dispusiera toda la información posible sobre el estado del paciente.

Con esa premisa y considerando que en régimen ambulatorio es poco factible realizar medidas continuas de otro tipo de información como variables fisiológicas adicionales relacionadas con el control metabólico, se recurre a la estimación de variables, que mediante modelos y métodos matemáticos intentan obtener un valor lo más cercano a la medida, en el caso de que se hubiera hecho.

En la estimación de variables aplicada en el control metabólico las variables conocidas son la medida de glucosa y las dosis de insulina, y con ellas por ejemplo se podría conocer con cierta precisión la concentración de insulina en la sangre o la absorción de carbohidratos procedente de una ingesta.

## 1.5. Identificación de sistemas

En términos generales, el proceso de identificación consiste en la determinación de un modelo, abarcando tanto a su estructura como a los valores de sus parámetros. Hay dos grandes vías de aproximación para la determinación de la estructura de un modelo: la primera plantea un modelo teórico con una estructura basada en todo el conocimiento de la información que sobre el sistema se tiene *a priori* y la segunda es la empírica o teórico-empírica, que trata de encontrar la estructura del modelo no necesariamente reflejando los procesos físicos-químicos subyacentes.

Generalmente, sólo una cantidad limitada de información está disponible a partir de los estudios de la dinámica intrínseca de los sistemas bajo condiciones normales de

funcionamiento, por lo que es necesario utilizar aproximaciones empíricas que relacionen las variables de entrada y de salida del sistema. El proceso de definición de un modelo debería de pasar por diferentes fases: diseño, sintonizado y validación.

### 1.5.1. Identificación paramétrica

La identificación paramétrica es una de esas técnicas y pretende obtener una estructura polinomial, racional y lineal con los datos reales que se disponen de ambas que se agrupan en un vector de regresión que debe ser procesado puesto que los datos estarán acompañados de ruido que no forma parte de la dinámica real, para ello se suelen utilizar filtros paso bajo con una frecuencia de corte adecuada a cada experimento

La gran dificultad en la identificación paramétrica es determinar el orden de los polinomios del numerador y denominador.

Existen una serie de modelos paramétricos a los que se puede recurrir para tratar de ajustar a alguno de ellos la función de transferencia de un sistema real:

El modelo ARX (autorregresivo con variable exógena) se ajusta a la estructura dada por la ecuación (1. 1):

$$(1. 1) \quad A(q)y(k) = B(q)u(k) + e(k)$$

*Donde  $A$  y  $B$  son polinomios;  $q$  es el operador retardo;  $k$  es el tiempo discreto;  $y$  es la salida del sistema real;  $u$  es la entrada exógena y  $e$  el error de modelado.*

En este modelo la parte autorregresiva es la componente  $A(q) \cdot y$ , ya que hace referencia a las salidas pasadas del sistema, la componente  $B(q) \cdot u$  representa la influencia de la variable exógena del modelo. Con este modelo se puede representar un sistema lineal, invariante y causal, pero también podría reproducir la dinámica de un sistema no lineal y variante si el modelo cambia dinámicamente sus parámetros (coeficientes de los polinomios  $A$  y  $B$ ) definidos con el vector  $P(k)$  mostrado en la ecuación (1. 2):

$$(1. 2) \quad P(k) = [a_1(k) \dots a_{n_a}(k) b_{n_k}(k) \dots b_{n_b+n_k-1}(k)]$$

*Donde  $P(k)$  es el vector de parámetros en el instante  $k$ ;  $a_i$  y  $b_j$  son los coeficientes;  $n_a$  y  $n_b$  el número de coeficientes de los polinomios denominador  $A$  y numerador  $B$  de la función de transferencia, respectivamente y  $n_k$  es el retardo.*

Los métodos de identificación que funcionan en tiempo real se denominan *métodos recursivos de identificación*, porque los datos medidos del sistema se utilizan una y otra vez, de forma recursiva en cada iteración. Estos métodos son muy útiles para identificar sistemas cuyas características varían a lo largo del tiempo o se ven afectados por perturbaciones que no son constantes. Uno de los métodos más utilizados para identificar modelos en los que los parámetros no son constantes es asumir que su variación es semejante al ruido blanco gaussiano y usar el filtro de Kalman como predictor de los estados de un sistema.

Se han realizado muchos trabajos en torno a la identificación de la dinámica del sistema glucorregulatorio humano, normalmente se han utilizado modelos lineales para



ser utilizados por controladores basados en modelo y así poder predecir la concentración de glucosa del paciente, con el fin de calcular la dosis óptima de insulina. Cabe destacar por su interés los siguientes trabajos:

- Fischer utilizó un modelo lineal ARX de segundo orden cuyos parámetros se actualizaban mediante una ecuación recursiva para realizar un control adaptativo autosintonizado.
- Woodruff utilizó una variante del modelo lineal autorregresivo con variable exógena y media móvil considerando un retardo diferente para cada entrada (insulina y dextrosa), los parámetros se actualizaban por técnicas recursivas basadas en el filtro de Kalman: se calcula la ganancia, se actualiza el vector de parámetros, se actualiza la matriz de covarianza y se efectúa la propagación de las actualizaciones.
- Candas utilizó un modelo autorregresivo de media móvil de alto orden para aumentar el rendimiento de un controlador adaptativo basado en terapias en lazo abierto, los parámetros se actualizaban de forma recursiva.
- McCausland utilizó las estructuras lineales paramétricas con y sin media móvil para el diseño de un sistema de control metabólico experto y adaptativo, utilizando Matlab<sup>TM</sup>. Plantean que la complejidad de modelar la diabetes es un gran reto, agravado además por la variabilidad intra e inter-paciente, por eso se requiere un modelo que se adapte a las variaciones y a los pacientes. La utilización del modelo fue obtener la dinámica del paciente entre medidas de glucómetro. Los modelos fueron obtenidos con experimentos de entrenamiento y de validación, por lo que hubo un proceso previo de recogida de datos.

Los modelos ARX y Box-Jenkins se han aplicado con éxito para identificar el sistema de regulación de glucosa del cuerpo humano. Se han utilizado datos de insulina, ingesta y concentración de glucosa en sangre obtenida mediante el modelo fisiológico de Hovorka para identificar los parámetros de los polinomios que forman los modelos anteriormente citados, considerando como entradas la insulina y las ingestas. Los resultados de la identificación son exitosos, tanto en las estimaciones a partir de modelos de orden bajo como las estimaciones a partir de modelos de orden alto.

Otra aplicación de los modelos autorregresivos en diabetes ha sido la propuesta de un algoritmo de estimación de la glucosa en sangre en tiempo real a partir de la información que ofrece el sensor de glucosa CGM, para mejorar la falta de precisión y facilitar la detección de hipoglucemias.

2



## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 2.1.Hipótesis

Las hipótesis que se pretenden demostrar con el desarrollo del presente Proyecto Fin de Carrera son las siguientes:

- **Hipótesis 1:** la glucosa obtenida dentro de un horizonte de predicción mediante un predictor paramétrico de orden adecuado diseñado es más fidedigna que la obtenida por el predictor bloqueador de orden cero.
- **Hipótesis 2:** El preprocesado y el postprocesado, ya sea por medio de un filtrado de las señales de glucosa e insulina, mejora la predicción, ya que elimina ruido de alta frecuencia y dinámicas que no corresponden al sistema glucorregulatorio.
- **Hipótesis 3:** Utilizar la información de insulina mejora la predicción. Puesto que las dosis de insulina infundidas en un instante de tiempo afectan directamente al nivel de glucosa que haya en un tiempo posterior.
- **Hipótesis 4:** El predictor paramétrico estable, que realiza un tratamiento de los parámetros que provocan polos y ceros inestables en el sistema, realiza mejores predicciones que el predictor paramétrico ARX.

## 2.2. Objetivos

El objetivo principal del proyecto es diseñar una metodología para estimar el valor futuro de los niveles de glucosa obtenida a partir de un sensor subcutáneo, basada en la identificación recursiva del sistema glucorregulatorio a través de modelos lineales variantes, determinando un horizonte de predicción óptimo de trabajo y analizando la influencia de la insulina en los resultados de la predicción.

Los predictores son sistemas que intentan obtener los valores de una señal en un futuro próximo, en este proyecto se aplica al concepto de predicción al sistema glucorregulatorio humano de tal forma que, con la información actual y pasada de la medida de la glucosa subcutánea y de las dosis de insulina, el sistema de predicción obtenga un valor de glucosa en un periodo de tiempo futuro, llamado horizonte de predicción. Haciendo uso de una función de transferencia obtenida por identificación, se pretende realizar una formulación de un predictor que hace uso de los parámetros identificados on-line (coeficientes de los polinomios), por lo que el predictor se adapta a los cambios existentes en la realidad, se trata pues de un predictor adaptativo.

Este principal objetivo se puede descomponer en los siguientes sub-objetivos:

- Familiarización y estudio de la Diabetes tipo 1, sus consecuencias para la salud y las terapias.
- Estudiar las bases de la identificación paramétrica en tiempo real.
- Estudiar el concepto y la metodología de predicción de variables.
- Analizar los predictores lineales ya propuestos como son el basado en la derivada y en la regresión lineal.
- Diseñar un predictor adaptativo basado en la identificación paramétrica.
- Diseñar una metodología de evaluación, diseñando los experimentos necesarios para validar los algoritmos de identificación y predicción propuestos para el diseño del sistema.

# 3



## 3. METODOLOGÍA



## 3.1. Introducción

Según el Real Diccionario de la lengua española “predecir” es anunciar por revelación, ciencia o conjetura algo que va a suceder. En ingeniería la “predicción” es una mezcla de ciencia y conjetura, puesto que se han de diseñar sistemas “anticausales” lo cual no es posible si la predicción se realiza en tiempo real, por lo tanto hay que realizar el diseño de un sistema causal que pueda “adivinar” el futuro de una señal.

Una importante cuestión a resolver en el control de la diabetes es la siguiente, ¿se puede predecir un valor futuro de glucosa con la historia reciente? y si la respuesta es afirmativa, ¿cuánto tiempo hacia delante se puede predecir? pero sea cual sea ese tiempo, la predicción de los valores futuros de glucosa abre nuevas posibilidades al control en lazo cerrado y a la predicción de episodios hiper e hipoglucémicos.

Un predictor de glucosa permitiría estimar a partir de la información disponible a través de un modelo en uno dato muy valioso: el valor esperado de glucosa en un horizonte de predicción determinado. Esto supondría sin duda una gran ayuda para el paciente en la toma de decisiones sobre su terapia y para anticipar sus acciones correctivas.

Se puede entender la predicción en un concepto más amplio, ya no tan solo con la predicción de una variable sino que se puede utilizar para predecir episodios de riesgos que dependen directamente de la glucosa e insulina, como son los episodios de hiper e hipoglucemia.

En el control realimentado la predicción se puede utilizar en la estimación de un valor futuro de la variable controlada y utilizarla como realimentación en el instante de actuación, o se puede hacer uso de lo que se denomina control predictivo. Con ello se conseguiría minimizar el efecto adverso de los retardos. Es muy deseable realizar una predicción precisa, para que las acciones de control puedan anticipadamente conseguir normoglucemia.

A continuación se presentan algunas técnicas que han sido ya usadas por algunos autores para diseñar predictores con medidas de glucosa subcutánea:

- **Redes Artificiales Neuronales:** recomendadas cuando se presentan problemas que no se pueden resolver por algoritmos matemáticos. Se han usado con varias variables en el instante actual (ingesta, insulina, estrés, ejercicio físico, glucosa, etc.) como variables de entrada para la predicción de la glucosa del siguiente instante, pero distinguiendo 4 partes del día diferenciadas o con un único histórico de glucosa para la predicción de un valor futuro.
- **Modelos Fisiológicos:** algoritmos basados en multitud de parámetros del paciente definiendo los modelos compartimentales. Se han usado para realizar predicciones del valor futuro de la glucosa utilizando valores de insulina para predecir la glucosa después de una comida con el modelo Berger-RodbaryGuyton-Lehman para predecir la glucosa después de una ingesta o un predictor adaptativo basado en el modelo de Bergman.
- **Series Temporales:** algoritmos basados en polinomios que relacionan en el tiempo diferentes variables también conocidos como modelos paramétricos. Un simple predictor utilizando un polinomio de primer orden



da muy buenas predicciones; filtro de Kalman; modelo autorregresivo (ARX) y autorregresivo de media móvil y un ARX no lineal.

Se va a centrar en una descripción más detallada de los métodos de predicción mediante series temporales, puesto que es la solución elegida para proponer un predictor de glucosa en el trabajo de investigación que se está presentando.

En general, la predicción de glucosa obtenida a través de cualquier método analítico se puede describir por la ecuación (3. 1):

$$(3. 1) \quad \hat{g}(k + h|k) = p(g_{sc}, u_i)$$

Donde  $\hat{g}$  es la predicción;  $h$  es el horizonte de predicción;  $k+h|k$  es la predicción en el tiempo  $k+h$  realizada en el instante actual  $k$ ;  $g_{sc}$  es la medida de glucosa subcutánea;  $p$  la función que define al predictor y  $u_i$  las dosis de insulina.

La predicción más simple que se puede formular, se realiza calculando la velocidad de cambio de la glucosa entre dos muestras consecutivas y suponiendo que se mantiene constante dentro del horizonte de predicción, según la ecuación (3. 2) y la Figura5:

$$(3. 2) \quad \hat{g}(k + h|k) = (g_{sc}(k) - g_{sc}(k - 1))h + g_{sc}(k)$$

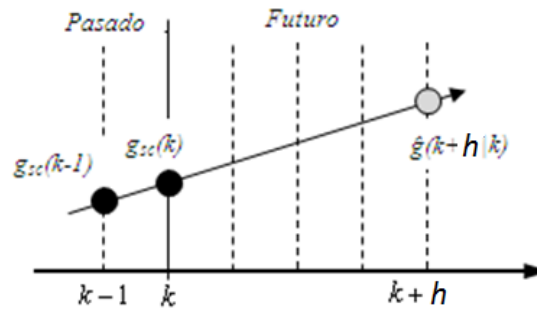


Figura 8. Predictor lineal basado en la velocidad de cambio de la medida de glucosa.

Existen otras formas de obtener la derivada para evitar el efecto indeseado del ruido, como por ejemplo la derivada obtenida con tres puntos, utilizada para determinar de una forma más robusta las subidas de glucosa, en la ecuación (3. 3) se muestra el derivador:

$$(3. 3) \quad \hat{g}(k + h|k) = (3g_{sc}(k) - 4g_{sc}(k - 1) + g_{sc}(k - 2))\frac{h}{2} + g_{sc}(k)$$

En otras investigaciones se ha trabajado con la identificación de sistemas con el objetivo de modelar la dinámica de la diabetes para obtener un modelo paramétrico y a partir de él definir el sistema de predicción. Concluyen que al crecer en complejidad el modelo no se obtienen mejoras significativas, incluso en algunos casos, los resultados son peores.

El peor predictor que se podría diseñar sería el retener la muestra conocida en  $k$  hasta el horizonte de predicción, esto es lo que se va a denominar el predictor bloqueador de orden cero, por tanto se debe de tener presente como predictor a superar.

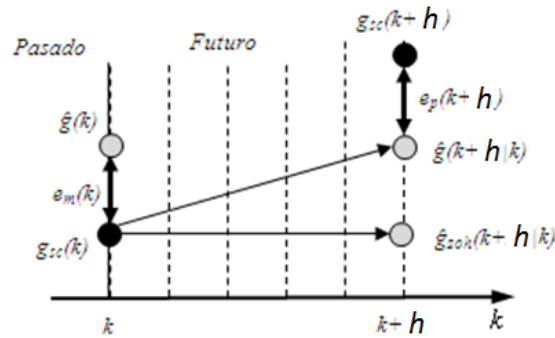


Figura 9. Definición de error a posteriori y comparativa con el predictor bloqueador de orden cero.

Muchos autores han tomado por defecto la raíz cuadrada del error cuadrático medio del error de predicción para definir la calidad de la predicción, se define *a posteriori* (debe de existir la medida real en el tiempo  $k+h$  para poder ser calculado) según la ecuación (3. 5):

$$(3. 4) \quad e_p(k+h) = g_{sc}(k+h) - \hat{g}(k+h|k)$$

$$(3. 5) \quad RMSE = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i=1}^M e_p^2(k+h)}$$

Debido al retardo que causa la aplicación de una ecuación en diferencias sobre la predicción, el tiempo en el que se calcula la predicción resultante siempre será menor que  $h$ , por tanto se deben de evaluar los retardos introducidos por los sistemas predictores para evaluar el horizonte de predicción efectivo.

Ahora se puede volver a la cuestión planteada ¿se puede predecir un valor futuro de glucosa con la historia reciente? La respuesta es afirmativa pero siempre llevará asociado un error que será tanto más grande cuanto mayor sea el horizonte de predicción.

La predicción de la glucosa es un mecanismo diseñado para reducir el efecto introducido por los retardos que están presentes en todas las situaciones metabólicas de un paciente controlado con la ruta SC-SC. Principalmente son dos:

- El retardo relativo a la absorción de la insulina: Desde que se le suministra una dosis de insulina al paciente, hasta que hace efecto en su sangre transcurre un tiempo aproximado de 15-30 minutos para la insulina lispro (insulina de acción rápida).
- El retardo en la medida de glucosa subcutánea respecto de la concentración de glucosa en sangre: Hay que tener en cuenta que la medida de glucosa, no mide el

nivel de glucosa en sangre (que sería el deseado), sino el nivel de glucosa en el ISF, que es el que había en la sangre hace 20-30 minutos.

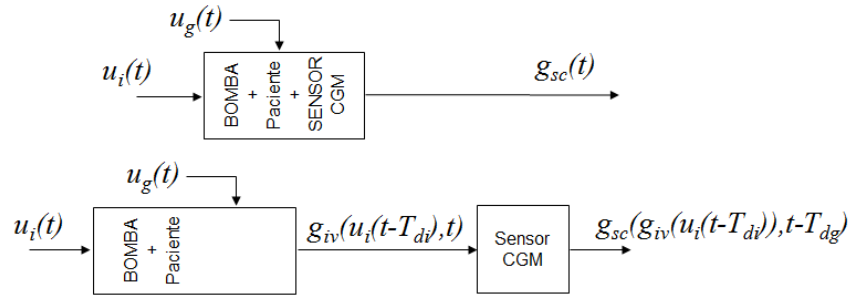


Figura 10. Retardos acumulados debido a la absorción de la insulina y al transporte de la glucosa

En la Figura 10, se muestra el hecho de que la insulina modifica primero la glucosa intravenosa, y esta es transportada al ISF también con una demora.

En la ecuación (3. 6) se relaciona la dependencia de la medida de glucosa subcutánea con los retardos:

$$(3. 6) \quad g_{sc}(t) = f_{sc}(g_{iv}(u_i(t - T_{di}), t - T_{dg}))$$

Donde  $g_{sc}$  es la medida de glucosa subcutánea;  $f_{sc}$  una función que define la dinámica entre la glucosa intravenosa y la subcutánea;  $g_{iv}$  es la glucosa intravenosa;  $u_i(t - T_{di})$  la dosis de insulina administrada un tiempo  $T_{di}$  antes y  $T_{dg}$  el retardo en la medida de glucosa subcutánea respecto a la concentración en sangre. Los subíndices denotan: di- retardo relativo a la absorción de la insulina (delay) y dg- el relativo al transporte de la glucosa.

Si se pudiera estimar el valor de glucosa en sangre que fuera a haber dentro de un tiempo futuro, ayudaría mucho al controlador a la hora tomar decisiones correctas y a mantener los niveles de glucosa dentro de unos márgenes adecuados.

Los predictores paramétricos se plantean mediante ecuaciones en diferencias lineales, empleando datos de glucosa e insulina para calcular la predicción.

Las ecuaciones estarán compactadas en un vector  $P$  de parámetros, resultado de la identificación, y un vector  $S$  de regresión con los históricos de glucosa e insulina actuales y de instantes pasados.

Cuando en un instante de tiempo, el modelo ha sido identificado, es decir, se ha obtenido el vector de parámetros  $P$ , este se mantiene constante todo el horizonte de predicción ( $h$ ), y se iterará al futuro para obtener el valor de glucosa estimado en ese horizonte de predicción. Bien es sabido que el sistema glucorregulatorio no va a permanecer constante durante ese tiempo, por tanto, se cometerá un error de predicción, que será evaluado a posteriori para comprobar la calidad de la predicción realizada.

En la Figura 11, se muestra la topología del predictor paramétrico planteado en este trabajo: formado por un sistema de pre-procesamiento de los datos obtenidos por el sensor (Filtro F1), un identificador del sistema glucorregulatorio a partir de las muestras de insulina y de la medida filtrada de glucosa subcutánea, el sistema predictor y un sistema de post-procesado del resultado de la predicción (Filtro F2).

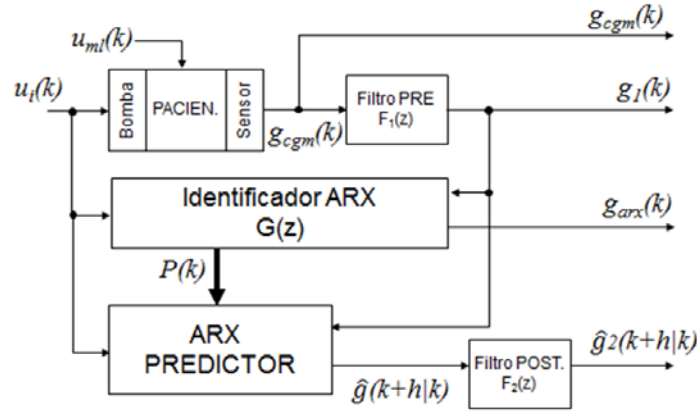


Figura 11. Topología del predictor paramétrico.

### 3.2. Identificación

Se va a utilizar una identificación paramétrica basada en un modelo autorregresivo ARX, que aplicada al sistema glucorregulatorio, relaciona la glucosa, las dosis de insulina y el error de modelado como muestra la ecuación (3. 7):

$$(3. 7) \quad A(q, k)g_{sc}(k) = B(q, k)u_i(k - n_k) + e_m(k)$$

Donde  $A$ ,  $B$  y  $C$  son polinomios;  $q$  es el operador retardo;  $k$  es el tiempo discreto;  $g_{sc}$  es la salida del modelo y  $u_i$  son las dosis de insulina.

En el modelo ARX, se va a utilizar una estimación de la variable  $\hat{g}_{sc}$ , resultado de la identificación y que diferirá de  $g_{sc}$  en el error de modelado:

$$(3. 8) \quad \hat{g}_{sc}(k) = g_{sc}(k) - e_m(k)$$

Como la dinámica del sistema regulatorio no es constante, se realiza una identificación recursiva cada vez que se disponen datos nuevos de glucosa o insulina, es decir, cada periodo de muestreo ( $T= 5$  minutos) se obtienen nuevos polinomios  $A$  y  $B$ . Y con los coeficientes de esos polinomios se define periódicamente el vector  $P$ :

$$(3. 9) \quad P(k) = [a_1(k) \dots a_{n_a}(k) \ b_{n_k}(k) \dots b_{n_b-n_k-1}(k)]$$

Con el vector de parámetros  $P$ , se puede montar la función de transferencia en  $z$  del modelo del sistema glucorregulatorio (concretamente la dinámica glucosa-insulina) como se muestra en la ecuación (3. 10):

$$(3. 10) \quad G(z, k) = \frac{g_{sc}(z, k)}{u_i(z, k)} = \frac{\sum_{j=n_k}^{n_k+n_b-1} b_j(k)z^{-j}}{1-\sum_{i=1}^{n_a} a_i(k)z^{-i}} = \frac{b_{n_k}(k)z^{-n_k} \prod_{j=1}^{n_b-1} (z-c_j(k))}{\prod_{i=1}^{n_a} (z-p_i(k))}$$

Donde  $G(z, k)$  es la función de transferencia en el instante  $k$  en tiempo discreto; y son los coeficientes,  $n_a$  y  $n_b$  el número de coeficientes de los polinomios  $A$  y  $B$ ,  $n_k$  es el número de retardos del sistema,  $c_j$  y  $p_i$  son los ceros y los polos del sistema.

A partir del vector de parámetros  $P$ , ya se podría realizar la predicción, pero para asegurar la estabilidad del sistema, hay que asegurar que  $G(z, k)$  siempre sea estable,

puesto que los parámetros con los que se va a realizar la predicción se obtienen de la función de transferencia  $G(z,k)$ .

Una de los objetivos de este PFC es analizar el efecto del preprocesado de los datos de la medida del sensor de glucosa, y el postprocesado de los datos a la salida del predictor con el fin de mejorar la predicción.

### 3.2.1. Preprocesado en señal

Podemos considerar el preprocesado como parte de la identificación, puesto que no es más que un tratamiento que se hace a los datos obtenidos a partir del sensor, y son estos datos preprocesados los que se identifican. Por tanto habrá que tener en cuenta que no se realiza una identificación del sistema original, si no que se realiza a partir del sistema preprocesado. Como ya se ha comentado anteriormente, el objetivo de este preprocesado es el de eliminar ruido de alta frecuencia y dinámicas no existentes en el sistema glucorregulatorio como consecuencia de la medida.

Se han realizado pruebas con dos tipos de preprocesado: con filtro y con suavizado por splines.

#### 3.2.1.1. Filtrado

Se va a utilizar un filtro digital para realizar un preprocesado de la señal obtenida por el sensor.

En la Figura 12, se muestra la topología del Filtro preprocesador  $F_1$ , que estará situado entre el sensor de glucosa y el sistema identificador



Figura 12. El Filtro preprocesador  $F_1$ .

Se va a utilizar un filtro digital de orden 1, cuya función de transferencia es:

$$(3.11) \quad F_1(z) = \frac{1}{1-p_1 z^{-1}}$$

Justificación de  $p_1$ , ver Anexo I.

#### 3.2.1.2. Suavizado por Splines

Como alternativa al filtrado, se propone un preprocesado por medio de un spline, que no es más que un método para la adaptación de funciones matemáticas a puntos obtenidos de forma experimental a través de las medidas. El hecho de introducir un filtrado, implica un retardo asociado al mismo. Como el objetivo del predictor paramétrico es eliminar el efecto de los retardos, se propone este tipo de preprocesado en lugar del filtrado para no acumular más retardo en el sistema.

Un spline es una aproximación matemática que tiene en cuenta los puntos de paso de una función. Al aplicar un spline a una función, se obtendrá una aproximación de la misma más suavizada y prácticamente sin retardo. En la Figura 13 se muestra un ejemplo.

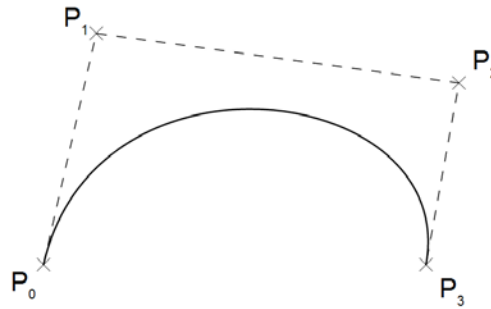


Figura 13. Ejemplo de spline

La curva de la Figura 13, es un spline de una función analítica que pasa con seguridad por los puntos P0, P1, P2 y P3.

### 3.2.2. Postprocesado de la predicción

Una de las hipótesis de este proyecto es la evaluación de los sistemas preprocesador y postprocesador, de forma que al añadir al sistema predictor estos subsistemas se obtenga una mejor predicción.

Como consecuencia del algoritmo predictor, se generan también ruido de alta frecuencia y dinámicas no existentes en el sistema glucorregulatorio, por tanto, situaremos tras él, el Filtro F2 con el objetivo de obtener una señal de predicción lo más limpia posible.

En la Figura 13 se muestra la topología del filtro postprocesador F2, que estará situado a la salida del sistema predictor.

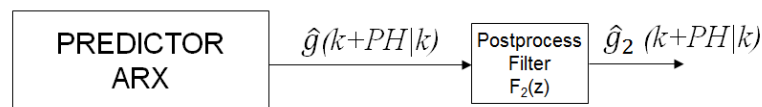


Figura 14. Filtro postprocesador F2.

El orden del filtro postprocesador F2 será el mismo que el del filtro preprocesador F1, y su función de transferencia será:

$$(3.12) \quad F_2(z) = \frac{1}{1-p_2 z^{-1}}$$

La frecuencia de corte de F2 será la misma que la de F1, ver Anexo I.

### 3.3. Predictor Paramétrico

Una vez obtenido el modelo ARX identificado en el instante actual  $k$ , del que se extraen los parámetros  $P$ ; se construye un vector de regresión con los históricos de las dosis de insulina y medida de glucosa como se muestra en la ecuación (3. 13):

$$(3. 13) \quad S(k) = [-g_1(k-1) \dots -g_1(k-n_a)u_i(k-n_k) \dots u_i(k-n_b-n_k+1)]^T$$

Una vez montado el vector de regresión, la salida estimada  $\hat{g}_{sc}$ , se calculará como el producto escalar del vector de parámetros  $P$ , por el vector de regresión  $S$ .

$$(3. 14) \quad \hat{g}_{sc}(k) = P(k) \cdot S(k)$$

El modelo paramétrico se puede utilizar ya directamente como predictor en el instante  $k$  de la glucosa que habrá en el instante  $k+1$ , dejando fijos los parámetros y avanzando un instante el vector de regresión:

$$(3. 15) \quad \hat{g}_{sc}(k+1) = P(k+1) \cdot S(k+1)$$

Dejando constantes los parámetros:

$$(3. 16) \quad P(k+1) = P(k)$$

Por tanto, la estimación se realizaría según la ecuación (3. 18):

$$(3. 17) \quad \hat{g}_{sc}(k+1) = P(k) \cdot S(k+1)$$

El vector de regresión  $S(k+1)$ , estaría formado con los históricos de glucosa e insulina de la siguiente forma:

$$(3. 18)$$

$$S(k+1) = [-g_1(k) \dots -g_1(k+1-n_a)u_i(k+1-n_k) \dots u_i(k+2-n_b-n_k)]^T$$

Para horizontes de predicción ( $h$ ) mayores de una muestra, no se puede obtener el vector de regresión utilizando la ecuación anterior, ya que implicaría conocer valores futuros de  $g_{sc}$  y  $u_i$ .

Por ejemplo, para  $h=2$ , el vector de regresión sería el de la ecuación (3. 19):

$$(3. 19)$$

$$S(k+2) = [-g_1(k+1) \dots -g_1(k+2-n_a)u_i(k+2-n_k) \dots u_i(k+3-n_b-n_k)]^T$$

En este caso sería necesario conocer el valor de  $g_1(k+1)$ , y lógicamente no podemos disponer de él, puesto que es el valor de una medida futura de glucosa.

Por tanto, aquí es donde se define realmente el sistema predictor, que consiste en la ejecución del modelo ARX dentro del  $h$  para obtener una aproximación de la medida de glucosa futura.

El sistema predictor realiza las iteraciones en el instante  $k$ , dentro del horizonte de predicción con las siguientes suposiciones:

- Los parámetros del modelo  $P(k)$  son invariantes dentro del horizonte de predicción.
- En el vector  $S(k)$  al menos debe existir un dato de glucosa obtenido de la medida real de glucosa y no del modelo y valores presentes y pasados de la insulina.

El predictor se define según la ecuación (3. 20):

$$(3. 20) \quad \hat{g}(k + h|k) = P(k) \cdot S(k + h|k))$$

Siendo  $S(k + h|k)$ :

$$(3. 21) \quad S(k + h|k) = [-g_1(k + h) \dots -g_1(k + h - n_a)u_i(k) \dots u_i(k - n_b + 1)]^T$$

Para  $h = n_k$ .

Donde  $S$  es el vector de regresión,  $h$  es el horizonte de predicción;  $g_1$  es la salida del sistema preprocesador y  $u_i$  son las dosis de insulina.

Aplicando el filtro postprocesador, la ecuación del sistema predictor completo (3. 22) quedaría de la siguiente forma:

$$(3. 22) \quad \hat{g}_2(k + h|k) = f_2(P(k) \cdot S(k + h|k))$$

Debido al retardo inherente del sistema, el horizonte de predicción efectivo será siempre menor que  $h$ . Este retardo estará condicionado por la frecuencia de corte de los filtros y el periodo de muestreo. Además, por la consideración de la constancia de los parámetros dentro del horizonte de predicción, la predicción tendrá una incertidumbre. Por ambos motivos existe un error de predicción que se define a posteriori y viene dado por la ecuación (3. 23):

$$(3. 23) \quad e_p(k + h) = g_1(k + h) - \hat{g}_2(k + h|k)$$

Donde  $e_p$  es el error de predicción;  $h$  es el horizonte de predicción;  $g_1$  la medida preprocesada y  $\hat{g}_2$  la salida del filtro post procesador.

### 3.3.1. Procesado de la estabilidad (parámetros)

Se puede descomponer la función de transferencia de  $G(z,k)$  como una parte que contiene los factores estables o parte invertible  $G^+$  y otra parte que contiene los factores inestables o parte no invertible  $G^-$ , quedando de la siguiente manera (3. 24):

$$(3. 24) \quad G(z, k) = G^+(z, k)G^-(z, k)$$

De forma que  $G^+$  está formado por los polos y ceros estables del sistema:

$$(3. 25) \quad G^+(z, k) = \frac{\prod_{j=1}^m (z - c_j)}{\prod_{i=1}^n (z - p_i)}$$

Donde  $m$  y  $n$  son el número de ceros y polos estables respectivamente.



Y por tanto  $G^-$  contiene los polos y ceros inestables, siendo  $m'$  el número de ceros y  $n'$  el número de polos.

$$(3.26) \quad G^-(z, k) = \frac{\prod_{j=1}^{m'} (z - c_j)}{\prod_{i=1}^{n'} (z - p_i)}$$

Para mantener el orden del sistema, debe cumplirse que:

$$(3.27) \quad n_b - 1 = m + m'$$

$$(3.28) \quad n_a = n + n'$$

Para que el sistema sea estable, hay que eliminar los factores inestables, es decir, la parte no invertible del sistema ( $G^-$ ). Pero al eliminar esos factores, estaríamos eliminando parte de la dinámica del sistema, y además podríamos entrar en problemas de causalidad. Por tanto, se van a sustituir los polos y ceros inestables por otros polos y ceros que sean estables, y así mantenemos el mismo orden.

En lugar de los ceros “inestables” (que tengan módulo mayor que 1) se colocará ceros en  $z=0$ , y en lugar de los polos inestables, se colocará tantos polos en  $z=p_0$ . Por tanto,  $G^-$  pasará a ser de la siguiente forma:

$$(3.29) \quad G_E^-(z, k) = \frac{z^{m'}}{(z - p_0)^{n'}}$$

La nueva función de transferencia estable se la denomina  $G_E^-$ . De forma, que ya se puede formar la función de transferencia estable del sistema completo  $G_E$  mostrado en la ecuación (3.31):

$$(3.30) \quad G^+(z, k) = G_E^+(z, k)$$

$$(3.31) \quad G_E(z, k) = G_E^-(z, k) G_E^+(z, k) = K_E \frac{z^{m'} \prod_{j=1}^m (z - c_j)}{(z - p_0)^{n'} \prod_{i=1}^n (z - p_i)}$$

Donde  $K_E$  es el factor de ganancia que asegura que la ganancia estática de  $G_E$ , sea la misma que la del sistema original  $G$ .

$$(3.32) \quad K_0[G] = K_0[G_E]$$

$$(3.33) \quad K_0[G] = K_0[G^-] \cdot K_0[G^+] = K_0[G_E^-] \cdot K_0[G_E^+]$$

$$(3.34) \quad K_0[G_E] = K_E \cdot K_0[G_E^-] \cdot K_0[G_E^+] \rightarrow K_E = \frac{K_0[G_E]}{K_0[G_E^-] \cdot K_0[G_E^+]} = \frac{K_0[G_E]}{K_0[G]}$$

Una vez montada  $G_E$ , a partir de los coeficientes de los nuevos polinomios numerador y denominador, ya se puede montar el nuevo vector de parámetros estables  $P_E$ :

$$(3.35) \quad P_E(k) = [a'_1(k) \dots a'_{na}(k) \ b'_{nk}(k) \dots b'_{nb-nk-1}(k)]$$

### 3.5. Validación del predictor

El objetivo es evaluar el método de identificación, los subsistemas de procesado, el comportamiento del predictor paramétrico y la estabilidad del mismo.

Los datos proceden de seis pacientes que han utilizado el sensor *Guardian®RTCGMSystem* (Medtronic-Minimed) y una bomba de infusión continua de insulina (*D-TRON insulinpump*, *Disetronic Medical Systems*), con una duración por registro de aproximadamente 3 días.

De cada paciente se dispone de 4 registros, con periodos entre medidas de glucosa de 5 minutos. Estos pacientes se nombrarán CPA, DLR, JMG, JMB, SCA y TAO.

Para la identificación todos los datos de glucosa serán preprocesados con un filtro paso bajo y el método expuesto en la sección 3.2.1. Los resultados también serán postprocesados para eliminar el ruido de alta frecuencia y las dinámicas no existentes en el sistema glucorregulatorio. Se utilizará para ello sendos filtros cuya frecuencia de corte es la componente frecuencial mayor obtenida a través de la frecuencia de Nyquist (3.3mHz para frecuencias de muestreo de 5', ver Anexo I). En todos los casos el error de modelado se obtenido respecto de la señal procedente del sensor. También se evaluará el efecto de los filtros en la predicción.

La estructura ARX elegida tiene un orden  $n_a=h$ ;  $n_b=6$  y  $n_k=h$ . Los criterios para esta elección son los siguientes: a) que al menos una medida de glucosa subcutánea se encuentre dentro del horizonte en el vector  $S$  (se cumple si  $n_a=h$ ); b) como el pico de absorción de la insulina lisprose produce entre 15-30 minutos y se mantiene en la sangre aproximadamente 7 horas después de la infusión, se considera un tiempo sobre la entrada al identificador de una hora  $n_b=6$ ; y c) en la última iteración ( $k+h$ ) se debe seguir usando las dosis pasadas de insulina (no pueden considerarse valores futuros, por tanto  $n_k=h$ ). Se estudiará el impacto de elegir distintos órdenes en el modelo ARX.

La metodología de validación de las predicciones se basa en calcular el RMSE (*root mean square error*) y los retardos *up/down*, entre los datos de glucosa subcutánea originales ( $g_1(k)$ ) y el resultado de la predicción una vez que ha sido postprocesada ( $g_2(k)$ ). Se considerarán horizontes de predicción de 15, 30 y 45 minutos.

### 3.6. EXPERIMENTACIÓN

Para validar al predictor vamos a calcular el RMSE en mg/dl, y los retardos *up/down* en minutos en los siguientes experimentos, y se obtendrá el orden óptimo de los polinomios A y B. Además se estudiará el impacto del pre y post procesado y la estabilidad del sistema sobre la predicción. Los experimentos se nombrarán de la siguiente forma: [Paciente]#X, siendo [Paciente] el nombre del paciente y X el registro utilizado, es decir, CPA#1 hará referencia al registro de datos 1 del paciente CPA.

### **3.6.1. Experimentos para validar el método de predicción.**

Para validar el método de predicción vamos a utilizar el predictor paramétrico ARX de orden  $(h,6,h)$ . En primer lugar se evaluará la identificación. Se realizarán experimentos para todos horizontes de predicción de 15', 30' y 45' y se medirá el error de predicción RMSE de los cuatro registros de los pacientes CPA, DLR, JMB y JMG. Para calcular el error de predicción, se retrasa la señal predicha para compararla con la señal medida a posteriori, y entonces se calcula el RMSE.

### **3.6.2. Experimentos para evaluar el impacto del procesado.**

#### **3.6.2.1. Impacto del preprocesado por filtrado.**

Se evaluará el impacto del preprocesado con filtro de orden 1 de frecuencia de corte  $f_1$ . Para este experimento se utilizará un  $ARX(h,6,h)$  con un horizonte de predicción de 30'.

#### **3.6.2.2. Impacto del preprocesado por splines**

Se evaluará el impacto del preprocesado por suavizado con un spline. Para este experimento se utilizará un  $ARX(h,6,h)$  y un horizonte de predicción de 30 minutos. Se evaluarán los registros de los pacientes DLR y JMG.

#### **3.6.2.3. Impacto del postprocesado por filtrado**

Se evaluará el efecto del filtro postprocesador a la salida del predictor  $ARX(h,6,h)$  para distintas frecuencias de corte  $f_2$ . El experimento se realizará para un horizonte de predicción de 30'.

#### **3.6.2.4. Impacto de los retardos y frecuencia de corte de los filtros procesadores.**

En este apartado se va a experimentar con la frecuencia de corte de los filtros y se analizará el impacto del retardo introducido por los mismos.

#### **3.6.2.5. Impacto del procesado en parámetros y estabilidad del sistema.**

Se evaluará el efecto de considerar solamente factores (polos y ceros) estables para realizar la predicción. El experimento se realizará con el Predictor  $ARX(h,6,h)$  para horizontes de predicción de 30' y 45'. Se le dará al polo  $p_0$  el valor de 0.2672, equivalente a una frecuencia de 1.67mHz, que coincide con la componente frecuencial más alta de la señal de glucosa para la frecuencia de muestreo considerada.

### 3.6.3. Experimentos sobre el impacto del orden del predictor.

A continuación se van a realizar varios experimentos con el fin de obtener el orden óptimo de los coeficientes  $n_a$ ,  $n_b$  y  $n_k$  para obtener una mejor predicción.

Hasta ahora, se ha considerado que el orden de los coeficientes más adecuado para el predictor paramétrico es ( $n_a=h, n_b=6, n_k=h$ ), pero vamos a estudiar otras posibles combinaciones de parámetros interesantes.

#### 3.6.3.1. Impacto de la entrada

Con respecto al modelo AR, el modelo ARX ofrece la ventaja de considerar no solo los valores actuales y pasados de la salida, sino también valores actuales y pasados de la entrada. Como el parámetro que modela la señal de entrada, en este caso la insulina es  $n_b$ , vamos a estudiar el impacto de considerar o no los parámetros  $n_b$ . El experimento se realiza sin pre/post procesado y con un horizonte de predicción de 30'

#### 3.6.3.2. Impacto de $n_b$ : más de media hora

Como he comentado antes, el parámetro  $n_b$  es el relativo a la insulina. Como la insulina permanece en el cuerpo un tiempo estimado de seis horas, vamos a considerar la insulina actual y los históricos de seis horas atrás ( $n_b=48$ ). De esta forma estaremos considerando el efecto de la insulina todo el tiempo que permanece en el cuerpo. El experimento se realiza sin pre/post procesado y con un horizonte de predicción de 30'

#### 3.6.3.3. Impacto de medida real en predicción ( $n_a < h$ )

Vamos a considerar un vector de parámetros  $n_a$  menor que el horizonte de predicción. Con este experimento queremos comprobar el impacto de considerar o no alguna medida real en el vector de regresión, o si podemos obtener una mejor predicción con un vector de regresión compuesto sólo con valores estimados de glucosa.



# 4



## 4. RESULTADOS



## 4.1. Introducción

La presentación gráfica y numérica de los resultados se realizará por norma general de la siguiente forma: se realizan las simulaciones para todos los pacientes y se presenta en el eje de abscisas el tiempo muestreado cada cinco minutos, y en el eje de ordenadas la glucosa en mg/dl. Los experimentos se nombran de la siguiente forma [Paciente]#X, siendo [Paciente] el nombre del paciente y X el número de registro del paciente utilizado para ese experimento. Cada registro X, contiene datos reales de la glucosacgm del paciente durante dos-tres días.

### 4.1.1. Experimentos para validar el método de predicción.

#### Identificación.

En primer lugar se va a mostrar el resultado de la identificación, para el paciente CPA#1. En azul la medida de la señal de glucosa  $g_{sc}$ , y en rojo la señal de salida del sistema identificador  $g_{arx}$ . Se ha realizado la identificación ARX(6,6,6), y vemos que se obtiene un error de modelado RMSE de 3.56 mg/dl.

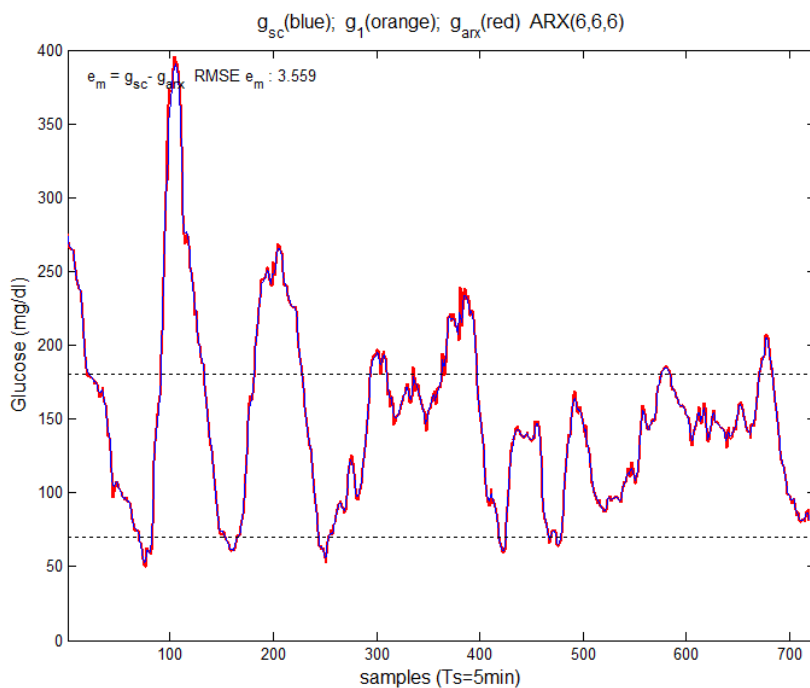


Figura 15. Proceso de Identificación: en azul la señal de glucosa medida, en rojo la señal procedente del identificador.



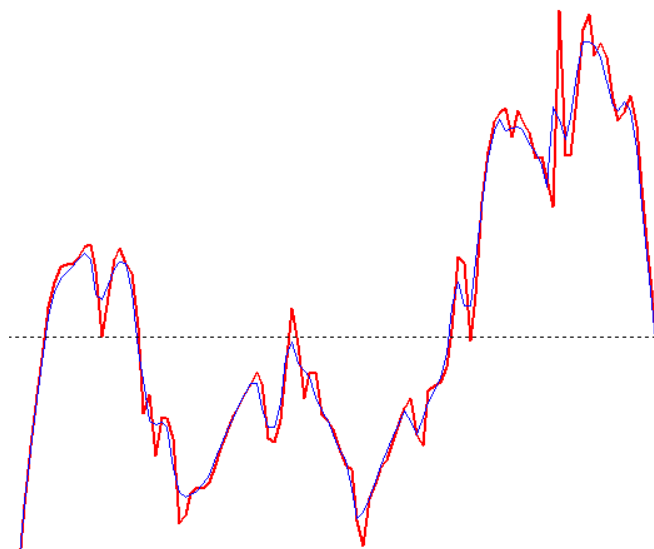


Figura 16. Zoom entre las muestras 300-400 de la identificación. En azul: la medida de glucosa, en rojo: la señal identificada.

El error de modelado será el mismo para diferentes horizontes de predicción, puesto que éste solo tiene efecto en la predicción. En la siguiente tabla se muestra el error de modelado para todos los pacientes en todos sus experimentos:

RMSE (mg/dl)	Registros				Media
Pacientes	#1	#2	#3	#4	
CPA	3.56	5.07	4.56	3.08	4.07
DLR	6.92	3.20	3.24	3.24	4.59
JMB	2.79	3.68	1.80	2.14	2.6
JMG	4.67	4.13	2.50	3.68	3.42
SCA	4.96	2.27	4.03	3.46	3.42
TAO	6.24	4.33	8.88	8.38	6.96

Tabla 1. Resultado del RMSE de la identificación ARX(6,6,6) para los cuatro registros de los seis pacientes.

Como se ve en la Tabla 1, el error de modelado oscila de media entre 2.6 y 6.96mg/dl RMSE, pero hay que tener en cuenta, que los experimentos se realizan con datos reales que no han sido preprocesados, por tanto, algunos de ellos pueden tener calibraciones del sensor de medida, que produce un gran error en el modelado durante unas muestras. En la Figura 16 se muestran dos ejemplos de calibraciones en pacientes y como afectan las calibraciones a la identificación.

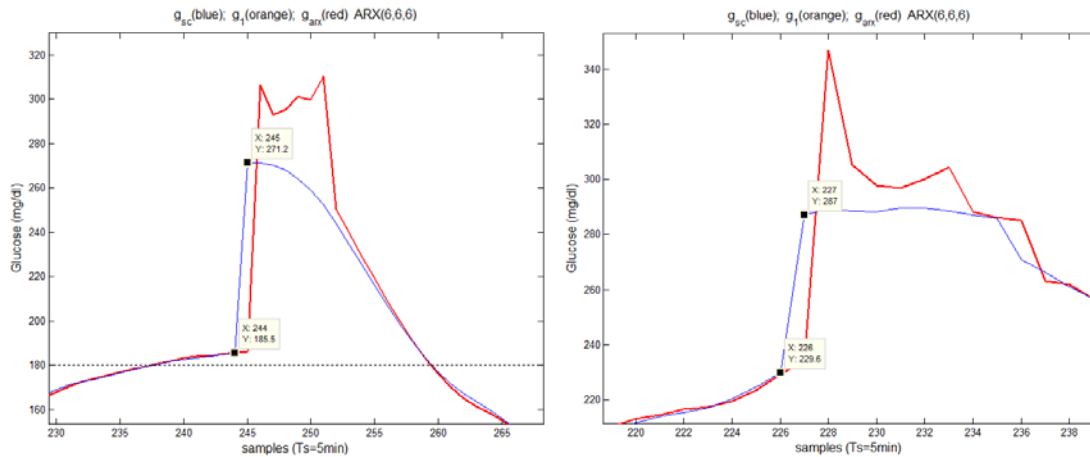


Figura 17. Proceso de identificación en dos pacientes que contienen alguna calibración. A la izquierda, el paciente DLR#1, a la derecha el paciente SCA#1.

## Predicción:

Se va a ver ahora el resultado de la predicción para distintos horizontes de predicción 15', 30' y 45', comparando los resultados del predictor paramétrico con los del ZOH. En primer lugar se va a realizar una comparativa de un mismo experimento para los tres horizontes de predicción, se muestra además un zoom de unas 100 muestras en la señal que se encuentran en una zona de normoglucemia comprometida (tendente a la hiperglucemia) y con una variabilidad moderada, para apreciar mejor la predicción, la identificación y la medida en los tres horizontes de predicción indicados.

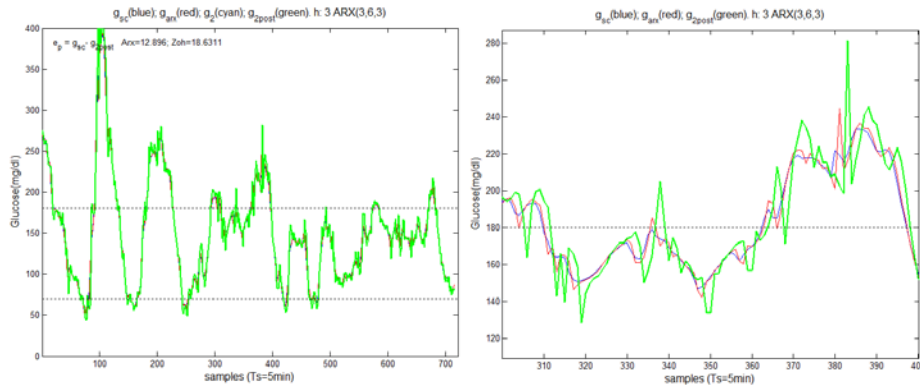


Figura 18. Predicción a 15 minutos del paciente CPA#1. A la izquierda se muestra la simulación de los tres días, a la derecha un zoom de las muestras 300-400.

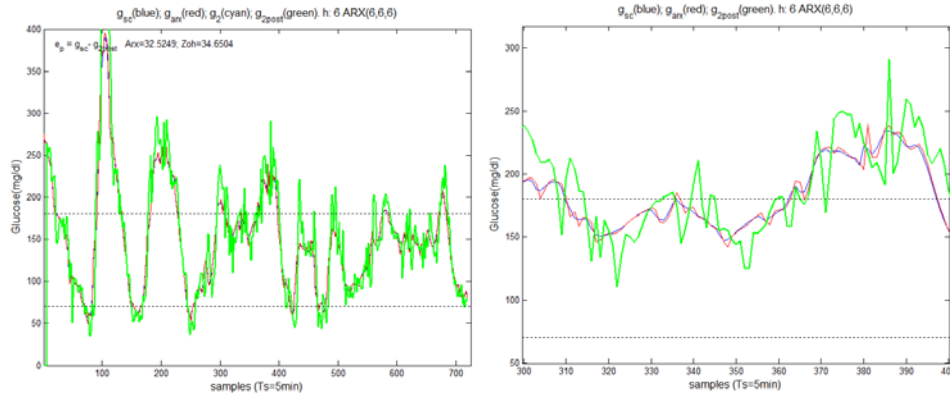


Figura 19. Predicción a 30 minutos del paciente CPA#1. A la izquierda se muestra la simulación de los tres días, a la derecha un zoom de las muestras 300-400.

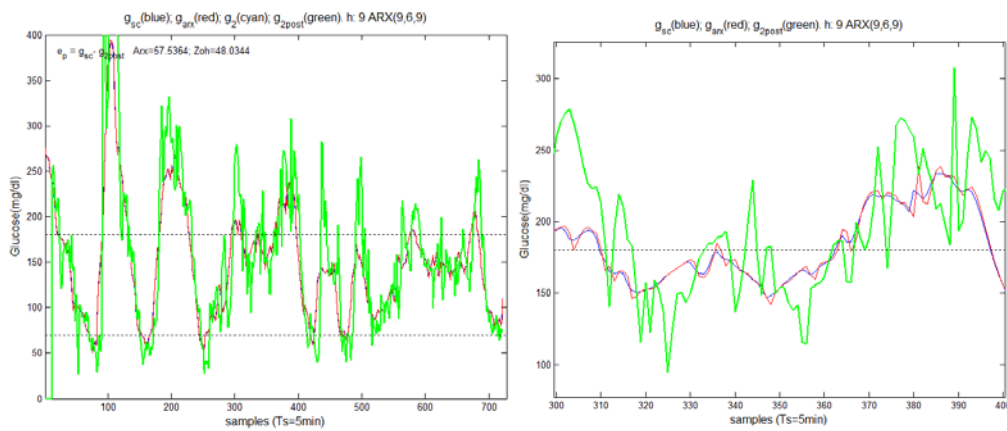


Figura 20. Predicción a 45 minutos del paciente CPA#1. A la izquierda se muestra la simulación de los tres días, a la derecha un zoom de las muestras 300-400.

A medida que el horizonte de predicción aumenta, aumenta también el error de predicción. En los dos primeros casos, el RMSE es menor en el predictor paramétrico que en el ZOH, pero en  $h=45\text{min}$ , el predictor paramétrico comete mayor error que el ZOH. Esto se debe a que en la muestra actual hay que predecir el nivel de glucosa mucho tiempo después, y en los máximos y mínimos se comete mucho error. Más adelante se comprobará que utilizando filtros de preprocesado y postprocesado, este error disminuye considerablemente.

A continuación, en la Tabla 2, se muestra el error de predicción RMSE, para cuatro pacientes en sus cuatro experimentos, comparado con el ZOH:

RMSE (mg/dl)		Horizonte de Predicción					
		h = 15 min		h = 30 min		h = 45 min	
Paciente	Registro	ARX	ZOH	ARX	ZOH	ARX	ZOH
CPA	#1	12,90	18,63	32,52	34,65	57,54	48,03
	#2	17,77	14,19	29,85	24,80	44,91	33,62
	#3	17,49	16,74	34,16	28,71	51,70	38,77
	#4	8,64	12,00	18,42	22,62	30,90	32,43
DLR	#1	17,28	10,97	31,37	17,93	43,67	26,70
	#2	14,10	7,73	25,29	12,43	33,86	16,70
	#3	9,03	8,54	16,89	14,95	24,37	20,38
	#4	9,52	7,58	19,53	12,41	28,31	15,75
JMB	#1	8,02	10,09	18,23	18,52	29,06	15,75
	#2	10,02	8,54	19,28	14,87	30,04	20,06
	#3	7,47	10,05	16,92	18,31	27,12	25,55
	#4	7,52	9,07	16,53	16,64	27,33	23,16
JMG	#1	13,31	8,41	25,93	14,21	34,93	19,01
	#2	12,31	7,79	24,38	12,38	27,88	14,93
	#3	7,45	5,79	12,31	10,05	17,59	13,71
	#4	12,34	9,03	20,42	15,14	26,23	19,91

Tabla 2. Error de predicción RMSE del predictor paramétrico ARX y del predictor ZOH

Se aprecia que para los pacientes CPA y JMB, para un horizonte de predicción de 15 y 30 minutos el predictor paramétrico es mejor que ZOH, mientras que para DLR y JMG no lo mejora, además igual que en el modelado, en el caso de que haya alguna calibración en la medida, este efecto tiene un mayor error en la predicción, como se muestra la Figura 20:

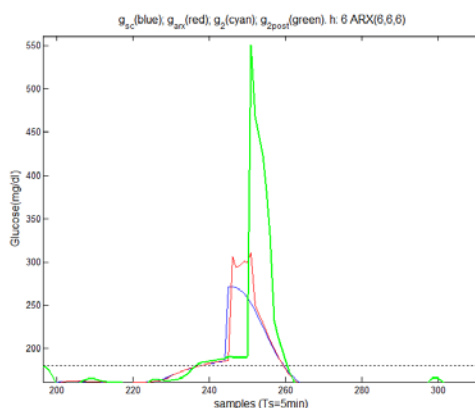


Figura 21. Efecto en la predicción de una calibración en la medida. Paciente DLR#1, h=30 minutos.

Con el efecto de los filtrados y el estabilizado del predictor paramétrico veremos cómo mejora el error de predicción.

## 4.1.2. Experimentos para evaluar el impacto del procesado.

### 4.1.2.1. Impacto del preprocesado por filtrado.

Vamos a utilizar un filtro preprocesador de frecuencia de corte  $f_1=1.67\text{mHz}$ , para filtrar la señal procedente de la medida de glucosa, y realizaremos una predicción a media hora con el predictor paramétrico ARX(6,6,6).

Para este experimento vamos a utilizar los datos de los pacientes DLR y JMG, puesto que son los pacientes que han tenido mayor error de predicción y se supone que el resto de pacientes siempre tendrán una predicción mejor que estos.

#### Identificación:

En primer lugar, se va a realizar un primer experimento para mostrar el impacto del filtrado en la identificación, en la Figura 22 se muestra el resultado de la identificación de un sistema que ha sido previamente filtrado:

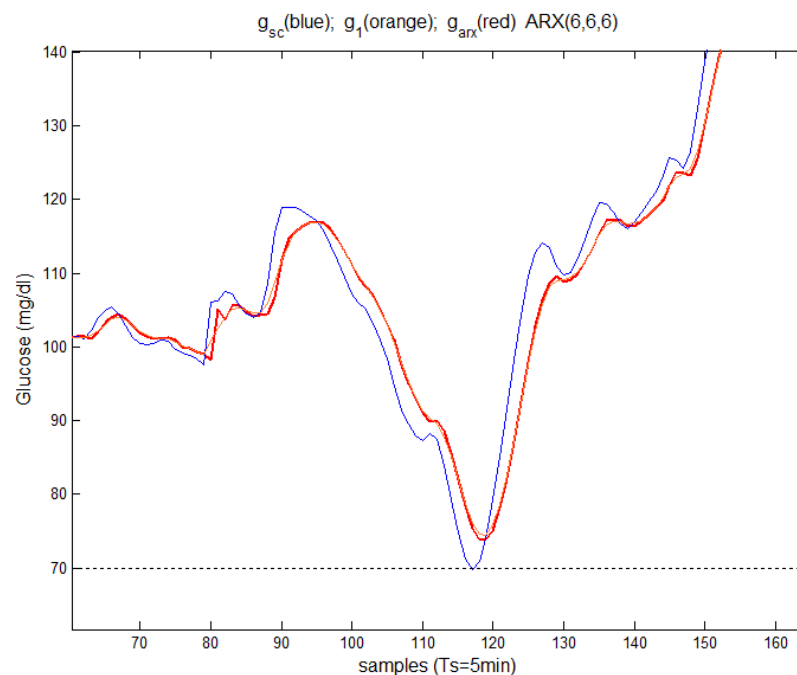


Figura 22. Resultado de la identificación con filtrado preprocesador.

En rojo, se puede apreciar que la señal identificada no oscila tanto como la señal azul (medida), pero tiene el inconveniente del retardo introducido por el filtro.

RMSE (mg/dl)	Registros									
Pacientes	#1		#2		#3		#4		Media	
Filtro →	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
JMG	4,67	4,42	4,13	4,04	2,50	2,93	3,68	4,41	4.07	3,91
DLR	6.92	6,28	3.20	4,49	3.24	4,42	3.24	3,80	4.59	4,74

Tabla 3. Resultado de la identificación con filtro preprocesador.

En la Tabla 3, se muestra el error de modelado del sistema con filtro y sin filtro preprocesador. Se aprecia que el preprocesado por filtro no siempre mejora el error de modelado.

### Predicción:

El hecho de que el filtro preprocesador no mejore el modelado, no implica que no vaya a mejorar la predicción, de hecho lo mejora siempre como se aprecia en la Tabla 4.

RMSE(mg/dl)	Registros							
Pacientes	#1		#2		#3		#4	
Filtro →	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
JMG	25,38	18,69	24,38	17,44	12,30	10,00	20,41	16,124
DLR	31,37	24,5	25,29	17,15	16,89	14,6	19,53	15,15

Tabla 4. Resultado de la predicción con filtro preprocesador.

La tabla anterior muestra una comparativa del error de predicción en los pacientes JMG y DLR con filtro preprocesador y sin él. En todos los casos mejora bastante el error de predicción, incluso en los que el error de modelado había sido peor.

#### 4.1.2.2. Impacto del preprocesado por splines

En este experimento se va a evaluar el impacto del preprocesado de la señal del sensor con un spline, y se comparará con el preprocesado con filtro. En primer lugar se muestra el resultado del preprocesado y la identificación:

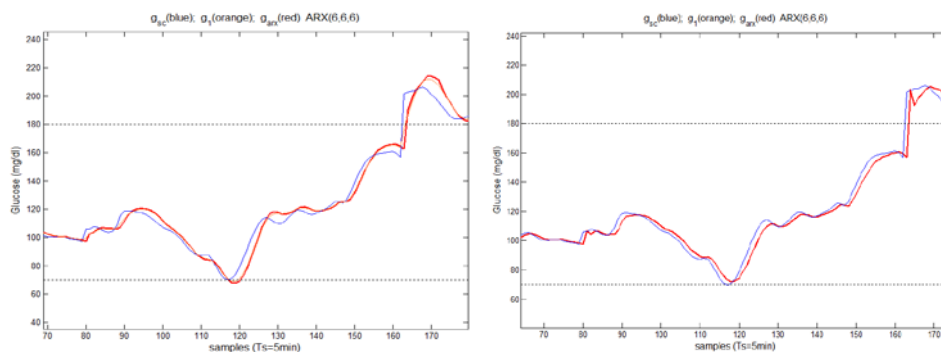


Figura 23. a) A la izquierda, preprocesado con spline, b) A la derecha, preprocesado con filtro

Se aprecia un resultado parecido, pero se eliminan los picos provocados por el identificador que no conseguía eliminar el filtrado, como el de la Figura 23 b).

En la Tabla 5 se muestra la comparativa del error de predicción utilizando el filtro y utilizando el spline.

RMSE(mg/dl)	Registros							
Pacientes	#1		#2		#3		#4	
Tipo →	Spline	Filtro	Spline	Filtro	Spline	Filtro	Spline	Filtro
JMG	17,53	18,69	17,74	17,44	10,46	10	18,04	16,12
DLR	24,14	24,5	14,76	17,15	15,82	14,6	15,82	15,15

Tabla 5. Comparativa del error de predicción RMSE con preprocesado por spline y por filtro.

En cinco de los ocho experimentos, se obtiene mejor predicción utilizando el filtro como sistema preprocesador. Teniendo en cuenta los retardos, para el preprocesado con splines, tenemos una media en los dos pacientes de 17,16 minutos, mientras que para el filtrado se tiene 17,18 minutos.

#### 4.1.2.3. Impacto del postprocesado por filtrado

A continuación se va a experimentar con el filtro postprocesador de frecuencia de corte  $f_2=1.67\text{mHz}$ . En un primer experimento se analizará el impacto sólo del filtro postprocesador, y luego se analizará el impacto de utilizar ambos filtros pre y post.

RMSE(mg/dl)	Registros							
Pacientes	#1		#2		#3		#4	
Filtro ->	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
JMG	25,38	18,62	24,38	18,45	12,3	9,9	20,41	16,87
DLR	31,37	26,26	25,29	17,53	16,89	14,64	19,53	15,95

Tabla 6. Resultado de la predicción con filtro postprocesador

Comparando ambas tablas, vemos que obtenemos resultados muy parecidos, ligeramente mejores los del preprocesador.

Ahora se va a analizar el impacto de utilizar ambos filtros, comparándolo con los resultados anteriores:

RMSE(mg/dl)	Registros							
Pacientes	#1		#2		#3		#4	
Filtros->	POST.	AMBOS	POST.	AMBOS	POST.	AMBOS	POST.	AMBOS
JMG	18,62	14,8	18,45	14,4	9,90	9,10	16,87	14,95
DLR	26,26	21,7	17,53	13,61	14,64	13,89	15,95	13,91

Tabla 7. Resultado de la predicción con ambos filtros: preprocesador y postprocesador.

Se aprecia que con post y preprocesado se obtiene un error de predicción más pequeño que usando solamente uno. No obstante, al utilizar dos filtros, se introducirá

más retardo en el sistema. Otro aspecto a tener en cuenta es la frecuencia de corte de los filtros, a continuación vamos a comprobar cómo influyen ambos aspectos:

#### 4.1.2.4. Impacto de los retardos y frecuencia de corte de los filtros procesadores.

Vamos a estudiar el impacto de la frecuencia de corte y el efecto de los retardos introducidos por los filtros.

En primer lugar vamos a comparar el error de predicción RMSE entre el sistema compuesto con los dos filtros con  $f_{c1}=1.67\text{mHz}$  y otro con una  $f_{c2}=1.34\text{mHz}$ . Vamos a realizar un filtrado más restrictivo, por tanto, esperamos mejores resultados y mayor retardo:

Tiempo (m)	Registros							
Pacientes	#1		#2		#3		#4	
Frecuencia	fc1	fc2	fc1	fc2	fc1	fc2	fc1	fc2
JMG	14,8	14,34	14,4	13,51	9,1	13,51	14,95	14,93
DLR	21,7	21,1	13,61	13,4	13,89	14,28	13,91	13,76

Tabla 8. Resultado de la predicción en función de la frecuencia de corte.

Como se muestra en la Tabla 7, en seis de los ocho experimentos el predictor mejora, pero ahora vamos a echarle un ojo a los retardos:

Tiempo(m)	Registros								Media	
Pacientes	#1		#2		#3		#4			
Frecuencia	fc1	fc2	fc1	fc2	fc1	fc2	fc1	fc2	fc1	fc2
JMG	21,87	26,87	21,25	26,87	18,75	26,87	25,80	26,65	21,91	26,81
DLR	28,35	29,37	9,00	20,625	21,5	21,5	20,37	24,00	19,80	23,87
									20,86	23,87

Tabla 9. Retardo en minutos del sistema completo en función de la frecuencia de corte.

En la tabla 8 se muestra la media de los retardos de subida y bajada de cada experimento en minutos. Es decir, que con los dos filtros con frecuencia de corte  $f_{c1}=1.67\text{mHz}$  se tendría un retardo medio de 20,86 minutos, y con los dos filtros y frecuencia de corte  $f_{c2}=1.34\text{mHz}$ , se tendría un retardo medio de casi 24 minutos. Es decir, el horizonte de predicción efectivo sería de 6 minutos. Teniendo en cuenta que reducir la frecuencia de corte tampoco mejora en gran medida la predicción, se decide mantener  $f_{c1}=1.67\text{mHz}$ .

#### 4.1.2.5. Impacto del procesado en parámetros y estabilidad del sistema.

En este experimento se va evaluar el impacto de considerar el predictor estable, cuando los polos inestables se sustituyen por “ $p_o$ ” (1.67mHz). Se va a utilizar el predictor



paramétrico estable de orden ARX(6,6,6) y un horizonte de predicción de 30 minutos. Para este experimento se va a considerar también el paciente CPA, para hacer una comparativa de cómo mejora la predicción en los pacientes que sin tratamiento eran los que peor resultados se obtenían, y otro como el CPA con el que se obtenía menor error de predicción RMSE. Por tanto, se van a considerar los pacientes CPA, JMG y DLR.

RMSE(mg/dl)	Registros							
Pacientes	#1		#2		#3		#4	
Estable->	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
CPA	32,52	28,92	29,85	22,81	34,16	27,93	18,42	16,53
JMG	25,38	13,82	24,38	14,51	12,3	9,19	20,41	14,6
DLR	31,37	15,13	25,29	11,11	16,89	14,11	19,53	14,4

Tabla 10. Resultado de la predicción a 30 minutos con procesado en parámetros (Predictor Estable).

Se aprecia en la Tabla 9, que utilizando solamente el procesado en parámetros el sistema mejora considerablemente. Además se obtiene un retardo medio en cada paciente de 17.2s, 16.98s y 19.85. También menor que en los anteriores casos.

A continuación se va a realizar el mismo experimento para un horizonte de predicción de 45 minutos:

RMSE(mg/dl)	Registros							
Registros	#1		#2		#3		#4	
Estable ->	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
CPA	57,53	42,74	44,91	35,02	51,7	39,58	30,9	28,09
JMG	34,92	21,89	27,88	22,4	17,58	14,68	26,22	23,46
DLR	44,67	28,01	33,85	19,19	24,37	22,08	28,31	20,93

Tabla 11. Error de predicción del Predictor ARX Estable a 45 minutos, comparado con el ARX no estable.

Como se aprecia en la tabla anterior, el procesado en parámetros mejora muchísimo el rendimiento del predictor paramétrico (9,6,9), que como se ha comprobado anteriormente en el experimento 4.1.1, el predictor ARX se quedaba muy lejos del ZOH, en este caso el RMSE es similar y hay que tener en cuenta que el comportamiento del ARX se aproxima más al valor real que el ZOH. A continuación se muestran dos figuras con la comparativa del predictor ARX(9,6,9) con y sin tratamiento de la estabilidad:

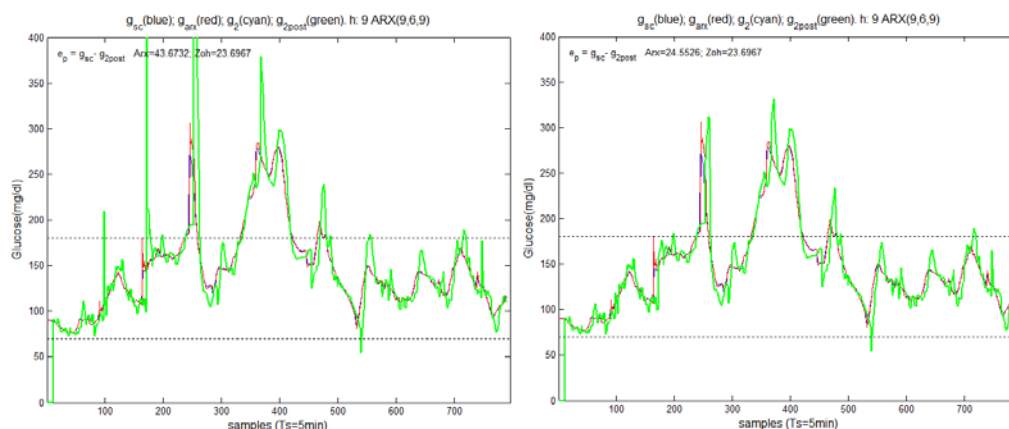


Figura 24: Predicción a 45 minutos del paciente DLR#1; a la izquierda, sin tratamiento de estabilidad; a la derecha con tratamiento de estabilidad.

En la Tabla 11, se presenta un experimento realizado en el paciente CPA con el Predictor Estable ARX(9,6,9) sin filtrar, con filtro preprocesador, con postprocesador y con ambos filtros:

RMSE(mg/dl) Tiempo(min)	Registros								Retardo Medio
Pacientes	#1		#2		#3		#4		
Predictor->	ARX	ZOH	ARX	ZOH	ARX	ZOH	ARX	ZOH	ARX
CPA	42,74	48,0 3	35,02	33,6 2	39,58	38,7 6	28,09	32,4 2	23,84
CPA Pre.	42,44	48,0 3	32,83	33,6 2	38,43	38,7 6	29,63	32,4 2	29,46
CPA Pre-Post	47,23	48,0 3	33,37	33,6 2	39,5	38,7 6	32,99	32,4 2	34,9

Tabla 12. Comparativa del resultado de la predicción a 45 minutos para el paciente CPA con el Predictor Estable, con el Predictor Estable y filtro preprocesador, y con el Predictor Estable y ambos filtros.

Como se aprecia en la Tabla 11, con el filtro preprocesador el sistema mejora el error de predicción, pero también aumenta el retardo en casi 6 minutos. Por otro lado, el hecho de considerar los dos filtros con el procesamiento en parámetros no implica una mejora, de hecho en este caso el predictor paramétrico tiene mayor error de predicción y acumula todavía más retardo.

### 4.1.3. Experimentos sobre el impacto del orden del predictor.

#### 4.1.3.1. Impacto de la entrada

Vamos a experimentar con el impacto de la entrada en el predictor paramétrico estable en tres pacientes: SCA, JMG y TAO. Partiendo del orden (6,6,6), continuando con (6,5,6) y así hasta (6,0,6).

RMSE(mg/dl)	Impacto de la insulina (parámetro $n_b$ )					
Registros	ARX(6,6,6)	ARX(6,5,6)	ARX(6,4,6)	ARX(6,3,6)	ARX(6,2,6)	ARX(6,0,6)
SCA	21,26	21,25	21,25	21,26	21,27	21,28
JMG	14,28	14,27	14,33	14,29	14,06	14,33
TAO	29,01	28,92	28,91	28,91	28,94	29,01

Tabla 13. Impacto de considerar menos parámetros  $n_b$ .

En la tabla 12, se muestra el error de predicción para distinto orden del parámetro  $n_b$ , se aprecia que no es determinante a la hora de realizar la predicción, por tanto, se puede afirmar que no influye en la predicción el considerar la insulina para realizar la predicción con un predictor paramétrico ARX.

#### 4.1.3.2. Impacto de $n_b$ más de media hora

En contraposición al experimento anterior, se va a comprobar si considerar un histórico mayor de insulina mejora la predicción. Para ello se va a realizar el experimento con los tres pacientes anteriores, y vamos a considerar los predictores paramétricos ARX(6,12,6), ARX(6,24,6), ARX(6,48,6) y ARX(6,72,6).

RMSE(mg/dl)	Impacto de $n_b > 6$			
Registros	ARX(6,12,6)	ARX(6,24,6)	ARX(6,48,6)	ARX(6,72,6)
SCA#1	36,14	36,16	35,19	35,27
JMG#1	26,07	26,16	25,91	26,49
TAO#1	29,05	29,05	29,19	29,23

Tabla 14. Impacto de considerar  $n_b$  más de media hora.

En la Tabla 14, se observa que el hecho de considerar un histórico de insulina muy grande no mejora la predicción.

#### 4.1.3.3. Impacto de medida real en predicción ( $n_a < h$ )

Con este experimento se quiere corroborar la premisa de que el hecho de considerar al menos alguna medida real en el vector de regresión mejora la predicción. Si utilizo un  $n_a < h$ , todas las muestras de glucosa del vector de regresión habrán sido obtenidas por estimaciones. Se van a considerar los predictores paramétricos ARX(2,6,6), ARX(3,6,6) y ARX(4,6,6):

RMSE(mg/dl)	Impacto de $n_a < h$				
Registros	ARX(2,6,6)	ARX(3,6,6)	ARX(4,6,6)	ARX(5,6,6)	ARX(6,6,6)
SCA#1	44,69	42,42	40,06	38,12	36,14
JMB#1	18,6	18,11	18,11	18,15	18,23
JMG#1	39,49	34,23	31,02	28,21	25,93
DLR#1	61,63	45,78	38,29	35,22	31,37
CPA#1	34,99	33,43	32,61	32,48	32,52

Tabla 15. Impacto de considerar  $n_a$  menor que  $h$ .

Se aprecia que para valores de  $n_a$  pequeños, el error de predicción es mayor que para valores de  $n_a = h$ , por tanto, la medida real en el bufer del vector de regresión mejora la predicción.

## 4.2. Discusión de los resultados

En primer lugar hay que tener en cuenta que los datos de partida son datos reales de pacientes que contienen calibraciones como se muestra en la Figura 21 que provocan un gran error en el modelado y en la predicción. Por tanto, sería interesante implementar una forma de preprocesar esas calibraciones para que estas no tengan un efecto tan negativo en la predicción.

El predictor paramétrico sin procesamiento comete mayor error que el ZOH. Esto se debe a que en la muestra actual hay que predecir el nivel de glucosa mucho tiempo después, y en los máximos y mínimos se comete mucho error. No obstante hay que tener en cuenta que el hecho de que el sistema prediga en un máximo un valor más alto del real, o en un mínimo un valor más bajo del real, podría anticipar una futura hiperglucemia en caso del máximo, o una hipoglucemia en caso del mínimo.

Se obtiene mejor predicción en RMSE utilizando el filtro como sistema preprocesador, pero teniendo en cuenta los retardos, con splines se podría obtener menor retardo.

Utilizando una frecuencia de corte más restrictiva que  $f_{c1}=1,67\text{mHz}$ , se obtendría un menor error de predicción RMSE, puesto que la señal se suaviza más. Sin embargo hay que tener en cuenta que utilizar una frecuencia menor implica mayor retardo. Habría que realizar un estudio más exhaustivo para dar con el valor ideal en cuanto a RMSE-retardo para fijar la frecuencia óptima del filtrado. También se podría indagar en técnicas de filtrado no clásico que minimicen el retardo.

En cuanto al orden del predictor ARX(h,6,h) puesto que como se ha comprobado en los experimentos 4.1.3, no es aconsejable utilizar valores menores de  $h$  para  $n_a$ , incluso se aprecia una mejora utilizando más parámetros, puesto que aumentaría el número de medidas reales de glucosa dentro del vector de regresión. No obstante, el hecho de considerar muchos parámetros  $n_a$  puede afectar negativamente al predictor estable, puesto que al aumentar el número de polos, aumentaría la probabilidad de que alguno pueda ser inestable, y eso implicaría que debería ser tratado por el predictor estable. Por tanto, decidimos fijar  $n_a=h$ . En cuanto al parámetro  $n_b$  no se aprecia mejora al considerar más o menos parámetros, mejora muy levemente utilizando menos parámetros, o considerando 48, pero no es una mejora tan considerable como para elegir un valor con criterio. En cuanto al parámetro  $n_k$ , tal y como está definido el sistema predictor su valor no puede ser menos que  $h$ , y no se aprecia mejora al aumentar su número, por tanto, se decide mantener el orden (h,6,h).

Destaca mucho el hecho de que el parámetro  $n_b$ , relativo a la insulina no tenga un efecto determinante a la hora de calcular la predicción, puesto que una dosis de insulina suministrada al paciente tiene un efecto directo en la glucosa futura. Tal vez para este tipo de algoritmos no resulte tan influyente, puede que utilizar un predictor AR sea más efectivo para este tipo de aplicaciones, o tal vez utilizando otro tipo de parametrización ARMAX, OE o BJ.

Se ha establecido como predictor más eficiente el ARX(6,6,6), que predice con un horizonte de predicción de 30 minutos. Puesto que para 15 minutos el sistema comete poco error pero no nos da mucha información, y a 45 minutos sería una predicción muy útil pero se comete mayor error. Hay que tener en cuenta que al realizar predicciones a 45 minutos, el sistema tarda más tiempo en realizar la predicción, tiene que realizar más operaciones puesto que las ecuaciones en diferencias son más complejas y por tanto el retardo es mayor que para 30 minutos. Habría que considerar si realizando otro tipo de filtrados aunque el retardo sea mayor, se pueda obtener para un horizonte de predicción de 45 minutos un horizonte de predicción efectivo mayor.

# 5



## 5. CONCLUSIONES



## 5.1. Conclusiones

En el Proyecto se ha presentado un predictor paramétrico de glucosa subcutánea, basado en un modelo autorregresivo ARX que es capaz de realizar una predicción a corto y medio plazo lo suficientemente precisa como para ser utilizado como sistema complementario de tratamiento a la diabetes tipo 1.

A continuación se presentan las conclusiones parciales sobre la demostración del cumplimiento de las diferentes hipótesis planteadas:

**Hipótesis 1:** *La glucosa obtenida dentro de un horizonte de predicción mediante un predictor paramétrico de orden adecuado diseñado es más fidedigna que la obtenida por el predictor bloqueador de orden cero.*

El predictor paramétrico mejora el predictor bloqueador de orden cero.

Como se ha comprobado en el apartado 4.2.1.4, se puede obtener una estimación de la glucosa más fidedigna a partir de un predictor paramétrico ARX con un horizonte de predicción de 30 minutos. Para los cuatro pacientes con los que se ha realizado el experimento, con el predictor ARX se ha obtenido un error de predicción RMSE de 16,86mg/dl; mientras que el ZOH tiene 18,04mg/dl.

**Hipótesis 2:** *El preprocesado y el postprocesado, ya sea por medio de un spline o un filtrado de las señales de glucosa e insulina, mejora la predicción, ya que elimina ruido de alta frecuencia y dinámicas que no corresponden al sistema glucorregulatorio.*

El preprocesado y el postprocesado mejora la predicción RMSE pero penaliza el horizonte de predicción efectivo.

Como se ha comprobado en los apartados 4.2.1.1 y 4.2.1.2 que el preprocesado y postprocesado del sistema mejora la predicción. Para el paciente JMG, sin preprocesar, error de predicción medio para los cuatro registros 20.61mg/dl, con filtrado 15.56mg/dl, con spline 15.96mg/dl. Para el paciente DLR, sin preprocesar 23.27mg/dl, con filtrado 17.85mg/dl, con spline 17.63mg/dl. El postprocesado: Para el paciente JMG, sin postprocesar error de predicción medio para los cuatro registros 20.61mg/dl, con filtrado 15.96mg/dl; para el paciente DLR, sin filtrado 23.27mg/dl y con filtrado 23.27mg/dl.

**Hipótesis 3:** *Utilizar la información de insulina mejora la predicción. Puesto que las dosis de insulina inyectadas en un instante de tiempo afectan directamente al nivel de glucosa que haya en un tiempo posterior.*

Utilizar la información de insulina para realizar la predicción con un predictor paramétrico ARX no afecta a la predicción realizada solo con la información de glucosa.

En los experimentos 4.1.3.1 y 4.1.3.2, se ha experimentado con la consideración de los parámetros  $n_b$ , que son los relativos a la insulina. Y se ha llegado a la conclusión de que el hecho de considerar más de 6 parámetros, es decir la insulina relativa a media hora, o el hecho de considerar más de 6 parámetros, hasta las 6 horas, que es el tiempo que permanece la insulina en el cuerpo; apenas tiene relevancia en el resultado de la predicción. Este efecto resulta muy sorprendente, ya que la insulina en instantes pasados



y presentes afecta directamente a la glucosa futura del paciente. Lo que nos lleva a suponer que un predictor AR pudiera ser más efectivo para este tipo de aplicaciones.

**Hipótesis 4:***El predictor paramétrico estable, que realiza un tratamiento de los parámetros que provocan polos y ceros inestables en el sistema, realiza mejores predicciones que el predictor paramétrico ARX.*

El tratamiento de los parámetros inestables de la función de transferencia del sistema mejora la predicción.

En el apartado 4.1.2.4, se ha demostrado que el tratamiento de los parámetros que provocan polos y ceros inestables en el sistema, hace que mejore bastante el error de predicción. Para los pacientes CPA, error de predicción RMSE medio en los cuatro registros en predictor estable PE=24.04mg/dl, ARX=28.75mg/dl; para DLR, PE=13.85mg/dl, ARX=20.61mg/dl, para JMG, PE=13.68mg/dl, ARX=23.27mg/dl.

6



## 6. TRABAJOS FUTUROS



Queda aún mucho trabajo por resolver:

- Análisis de caracterización del ruido para la propuesta de algoritmos reductores o canceladores del mismo, con ello se conseguirían señales “más limpias” con las que operarían los controladores consiguiendo una respuesta insulínica más fisiológica. Se debería de realizar un estudio sobre los registros reales de glucosa para la caracterización del ruido real presente en las medidas y asociado a cada sensor.
- Realizar un procesamiento de las calibraciones en el sensor de medida que vayan a realizar los pacientes, para evitar el gran error que provocan en el modelado y en la predicción.
- La predicción de la glucosa del sensor no debería de ser única en un sistema de control en lazo cerrado. Para reducir más aún los retardos se podrían realizar predicciones en otras variables como la insulina en sangre del paciente. Introducir predicciones en los sistemas de estimación, con el objetivo de reducir aún más los retardos de transporte de la glucosa y de la absorción de las dosis de insulina.
- En la identificación sería muy adecuado realizar un análisis sobre las variaciones de los parámetros y realizar la experimentación pertinente para estudiar si las variaciones de los parámetros tienen un significado fisiológico que pudiera dar información para mejorar los algoritmos de control metabólico en lazo cerrado. Además se deberían de analizar los resultados utilizando otros modelos paramétricos así como aplicar criterios objetivos para determinar el orden óptimo del modelo.
- Realizar una experimentación clínica más exhaustiva con más pacientes y con tiempos de ensayo más largos, para intentar demostrar la viabilidad práctica del controlador por inversión.



7



## 7. REFERENCIAS

A. Rodríguez-Herrero. Propuesta de un Algoritmo de Control en Lazo Cerrado para la Diabetes Tipo 1. Tesis Doctoral UPM. 2010.

J.García, J.I. Rodríguez, J. Vidal. Aprende Matlab. 2005.

L. Ljung. System Identification.Theory for de user.2ª ed. Upper Saddle River, New Jersey.Prentice-Hall PTR, 1999.

A. Prados-Vilchez. Identificación paramétrica en tiempo real del sistema glucorregulatorio humano. PFC EUITT-UPM. 2008.

A. Rodríguez-Herrero, C. Pérez-Gandía, M. Rigla, A. de Leiva, E.J. Gómez and M.E. Hernando. "A Simulation Study of an Adaptive Controller for Closed Loop Control in Type 1 Diabetes".Diabetes Technology and Therapeutics. 2010.

A. Prados-Vílchez, A. Rodriguez-Herrero, C. Pérez-Gandía, M. Rigla, A. de-Leiva, E.J. Gómez, M.E. Hernando, "Closed-Loop Simulation Study in Type 1 Diabetes with Parametric Inverse Controller", in Proc. 3rd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes,Kenes International, Basel, Feb. 2010.

Carlos Amor Amor. Controlador inverso paramétrico en lazo cerrado para el control de la Diabetes Tipo 1. PFC EUITT-UPM. 2012

A. Prados Vílchez, A. Rodríguez Herrero, M.E. Hernando Pérez, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera. "Identificación Paramétrica de la Dinámica de la Diabetes Tipo 1". XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2008), pp. 194-197, 978-84-691-3640-9, Valladolid, Octubre 2008.

A. Prados-Vílchez, A. Rodriguez-Herrero, C. Pérez-Gandía, M. Rigla, A. de-Leiva, E.J. Gómez, M.E. Hernando, "Closed-Loop Simulation Study in Type 1 Diabetes with Parametric Inverse Controller", in Proc. 3rd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes,Kenes International, Basel, Feb. 2010.

A. Rodríguez Herrero, A. Prados Vílchez, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez, "Controlador Inverso Paramétrico Adaptativo para el Control en Lazo Cerrado de la Diabetes Tipo 1", Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.251-254, 978-84-608-0990-6, Cádiz, noviembre, 2009.

C. Pérez-Gandía, M. Rigla, B. Pons, D. Subías, G. García-Sáez, I. Martínez-Sarriegui, J.M. Iniesta, **A. Rodríguez-Herrero**, E.J. Gómez, M.E. Hernando. " Accuracy Evaluation of an On-Line Neural Network Glucose Prediction Algorithm In A Cross-Correlation Study", in Proc. 4th Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes,Kenes International, London, Feb. 2011.

C. Pérez-Gandía, M. Rigla, B. Pons, D. Subías, G. García-Sáez, I. Martínez-Sarriegui, J.M. Iniesta, **A. Rodríguez-Herrero**, E.J. Gómez, M.E. Hernando. "Predeval: a New Tool for the Evaluation of Any Glucose Prediction Algorithm", in Proc. 4th Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Kenes International, London, Feb. 2011.

A. Prados-Vílchez, **A. Rodriguez-Herrero**, C. Pérez-Gandía, M. Rigla, A. de-Leiva, E.J. Gómez, M.E. Hernando, "Closed-Loop Simulation Study in Type 1 Diabetes with Parametric Inverse Controller", in Proc. 3rd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes,Kenes International, Basel, Feb. 2010.

Rodríguez-Herrero, A. Prados-Vilchez, C. Pérez-Gandía, M.E. Hernando, A. de Leiva, and E.J. Gómez. "Time-Variant Parametric Predictor of Continuous Glucose Monitoring", in Proc. 2nd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Kenes International, Athens, Feb. 2009, pp. 276.

Pérez-Gandía C., Hernando M.E., García-Sáez G., Rodríguez-Herrero A, Rigla M., de Leiva A., and Gómez E.J., "Factors that influence the precision of a glucose predictor for type 1 diabetes based on neural networks", 2nd Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Kenes International, Athens, Feb. 2009, pp. 203.

C. Pérez-Gandía, M.E. Hernando, C.O. S.Sorzano, A. Otero-Quintana, G. García-Sáez, A. Rodríguez-Herrero, M.Rigla, A. de Leiva and E.J. Gómez, "Neural Networks for Glucose Prediction in Continuous Glucose Monitoring", in Proc. 1st Int. Conf. Advanced Technologies and Treatments for Diabetes, Kenes International, Prague, Feb. 2008, pp 46.

I. Capel, M. Hernando, G. García-Sáez, D. Subías, B. Pons, A. Rodríguez-Herrero, M. Aguilar, I. Gallach, C. Pérez-Gandía, F. García-García, M. Rigla, "Páncreas artificial con controlador basado en reglas: resultados preliminares de la primera experiencia clínica", Actas del XXIII Congreso anual de la Sociedad Española de Diabetes, pp.xx, 978-xxxx-1, Vigo (Pontevedra), abril, 2012.

A. Rodríguez Herrero, A. Prados Vilchez, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez, "Controlador Inverso Paramétrico Adaptativo para el Control en Lazo Cerrado de la Diabetes Tipo 1", Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.251-254, 978-84-608-0990-6, Cádiz, noviembre, 2009.

A. Prados Vilchez, A. Rodríguez Herrero, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera, M.E. Hernando Pérez, "Predictor Dinámico Paramétrico de la Glucosa Subcutánea en Diabetes Tipo 1: Muestreo y Filtrado", Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.640-643, 978-84-608-0990-6, Cádiz, noviembre, 2009.

C. Pérez-Gandía, G. García-Sáez, A. Rodríguez-Herrero, E.J. Gómez, M.E. Hernando "Estrategias de Entrenamiento de un Modelo de Predicción de Glucemia Basado en Redes Neuronales". Actas del XXVII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica, pp.413-416, 978-84-608-0990-6, Cádiz, noviembre, 2009.

A. Prados Vilchez, A. Rodríguez Herrero, M.E. Hernando Pérez, C. Pérez Gandía, E.J. Gómez Aguilera. "Identificación Paramétrica de la Dinámica de la Diabetes Tipo 1". XXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2008), pp. 194-197, 978-84-691-3640-9, Valladolid, Octubre 2008.

C. Pérez, M.E. Hernando G. García, A. Rodríguez, O. Sánchez y E.J. Gómez. "Metodología de Evaluación de Modelos de Predicción de Glucemia en Pacientes Diabéticos Basados en Redes Neuronales". XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 05), pp. 377-380, 84-7402-325-4, Madrid, Noviembre 2005.





## 7.1. Anexo 1: Relación de la frecuencia de corte con el polo del filtro.

Se va a diseñar un filtro digital con un solo polo real, situado en el punto elegido para que la frecuencia de corte del filtro sea la mitad del ancho de banda de la señal de glucosa. La función de transferencia del filtro digital es la mostrada en la Ecuación 21:

$$\text{Ecuación 1} \quad H(z) = \frac{K_H}{1 - p_0 z^{-1}}$$

Donde  $K_H$  es la ganancia del filtro y  $p_0$  el polo.

La respuesta en frecuencia se obtiene particularizando en la Ecuación 21  $z=e^{j\omega}$  y  $\omega=2\pi f_c/f_s$ , donde  $f_c$  es la frecuencia de corte del filtro y  $f_s$  la frecuencia de muestreo.

Para el propósito del filtro se desea un filtro con una ganancia unitaria en la banda de paso, para ello particularizamos la Ecuación 21 para  $z=e^{j0}$  quedando la Ecuación 22:

$$\text{Ecuación 2} \quad H(\omega) = H(z=1) = \frac{K_H}{1 - p_0} = 1 \rightarrow K_H = 1 - p_0, \quad H(z) = \frac{1 - p_0}{1 - p_0 z^{-1}}$$

El siguiente paso es elegir el valor del polo para cumplir con las especificaciones deseadas, es decir, una frecuencia de corte a 3dB en la mitad del ancho de banda de la señal de glucosa. Con todo esto se obtiene lo mostrado en la Ecuación 23:

$$\text{Ecuación 3} \quad |H(\omega_c = 0)|^2 = \frac{1}{2} |H(\omega = 0)|^2 = \frac{1}{2}$$

Desarrollando el módulo al cuadrado de  $H$  se tiene la expresión de la Ecuación 24:

$$\text{Ecuación 4} \quad \frac{(1 - p_0)^2}{|1 - p_0 e^{-j\omega_c}|^2} = \frac{(1 - p_0)^2}{|1 - p_0 (\cos \omega_c - j \sin \omega_c)|^2} = \frac{(1 - p_0)^2}{1 - 2 p_0 \cos \omega_c + p_0^2} = \frac{1}{2}$$

Si se desarrolla la ecuación de segundo grado para  $p_0$  se obtiene la Ecuación 25:

$$\text{Ecuación 5} \quad p_0^2 - 2(2 - \cos \omega_c) p_0 + 1 = 0$$

Para simplificar la resolución de la ecuación se formula:  $2 - \cos \omega_c = \gamma_c$  obteniendo que el valor del polo es el mostrado en la Ecuación 26:

$$\text{Ecuación 6} \quad p_0 = \gamma_c \pm \sqrt{\gamma_c - 1}$$

Con la Ecuación 25 se obtienen dos posibles soluciones, una primera que entrega un polo inestable que no se va a tener en cuenta y una segunda solución que se va a utilizar y que da como resultado un polo estable. En la Ecuación 27 se muestra el resultado obtenido.

$$\text{Ecuación 7} \quad \omega_c = 2\pi \frac{f_c}{f_s} \rightarrow \gamma_c = 2 - \cos \omega_c \rightarrow p_0 = \gamma_c - \sqrt{\gamma_c - 1}$$

Con lo que se obtiene particularizando para una frecuencia de corte de 0,75mHz y una frecuencia de muestreo de 1,5mHz que el polo debe estar situado en  $p=0,2679$ .